

COSTI-BENEFICI DEI VACCINI ANTIPERTOSSE ACELLULARI E ANTI-Hib

GIORGIO BARTOLOZZI

Clinica Pediatrica I, Università di Firenze

COST/BENEFIT OF IMMUNIZATION FOR PERTUSSIS AND HAEMOPHILUS TYPE B (M&B 1, 35-40, 1997)

Key words

Acellular pertussis vaccines, Whole-cell pertussis vaccine, Haemophilus type b, Epidemiology, Cost/benefit analysis.

Summary

The Author proposes a cost/benefit analysis for pertussis and haemophilus type b vaccines. Cost/benefit of the new acellular pertussis vaccines is higher than for the whole-cell vaccines due to the higher cost of the former, but better acceptance of the acellular vaccine by paediatricians and by users due to reduced incidence of side effects may favour higher coverage. Calculations are difficult for the Hib vaccine. The incidence of invasive disease due to Hib in Italy has been evaluated by two different studies. The national surveillance system showed an incidence of 5 per 100.000 children under 2 years, while a smaller cohort study showed an incidence of 24 cases/100.000 children under 2 years. Under notification in the first study and geographical selection in the second may explain the difference. The incidence of invasive Hib disease in Italy seems to be substantially lower than in Northern European countries. Due to the high cost of the Hib vaccine, it may be questioned whether Hib immunization is a priority in Italy. Hib vaccine remains indicated in high risk cases.

Il rapporto costi/benefici è uno dei molti aspetti da prendere in considerazione prima d'introdurre, nella pratica corrente e nei calendari vaccinali, un nuovo vaccino.

Gli elementi da considerare per stabilire questo rapporto sono molteplici e richiedono informazioni precise sul costo effettivo del vaccino, sulle spese legate alla distribuzione e alla conservazione, sulle spese legate all'esecuzione della vaccinazione e sui benefici, ricavabili dalla popolazione dopo l'esecuzione della pratica vaccinale.

Il primo elemento indispensabile per stabilire i benefici è la reale incidenza della patologia che intendiamo limitare o annullare in ambito nazionale, e quindi il numero dei soggetti che si ammalano ogni anno, la gravità della malattia, la letalità, le spese legate alla diagnosi e al trattamento, l'incidenza delle complicazioni nei soggetti colpiti dalla malattia e la loro eventuale evoluzione in cronicità e infine le spese necessarie per correggere o limitare gli esiti.

Ma prima d'introdurre un nuovo vaccino nelle prescrizioni correnti, accanto al rapporto costi-benefici è necessario tener conto di molti altri fattori, altrettanto importanti (Tabella I): le difficoltà che si incontrano nel fare la diagnosi, la disponibilità di un antibiotico in grado di vincere la malattia, la disponibilità

economica della Sanità pubblica e, infine, la possibilità da parte del personale sanitario di farsi carico di nuove somministrazioni di vaccini, in un calendario vaccinale già molto affollato. In altre parole va ben considerato se l'introduzione di un nuovo vaccino non porti come naturale conseguenza una ridotta disponibilità economica per gli altri vaccini, di cui sia stata già riconosciuta l'efficacia, o di altri presidi sanitari indispensabili per la popolazione.

Come vedremo, mentre per la pertosse i calcoli sono presto fatti, perché di essa si conoscono perfettamente i vari risvolti per i costi e per i benefici, per le infezioni gravi da *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (meningite purulenta acuta ed epiglottite acuta), almeno per il nostro Paese, il calcolo è molto difficile per ora ed è oggetto di ipotesi.

MOTIVAZIONI
PER L'USO DEL VACCINO

- A. Epidemiologia della malattia
- B. Gravità della malattia
- C. Possibilità di cura
- D. Incidenza e gravità degli esiti
- E. Rapporto costi-benefici
- F. Facilità d'inserimento nel calendario

Tabella I

Vaccino antipertossico intero e acellulare: costi/benefici

Per la valutazione del rapporto costi/benefici della pertosse mi riferisco a un preciso calcolo, presentato dal dottor S. Hadler del CDC (Centers for Disease Control) all'“International Symposium on Pertussis Vaccine Trials”, tenutosi a Roma il 30 ottobre 1995.

Secondo questa ricerca i benefici superano i costi di 5,81 volte se si considera il vaccino intero e di 5,01 volte se si considera il vaccino acellulare.

Il calcolo si adatta perfettamente anche al nostro Paese, con una correzione: in USA il rapporto di spesa vaccino acellulare/vaccino intero è di 1,65 a 1, mentre in Italia il rapporto è di molto superiore, cioè di 2,72 a 1; in altre parole il vaccino acellulare in USA costa il 65% in più del vaccino intero e in Italia il 172% in più. Ne consegue che i benefici per il vaccino acellulare si riducono a 3,24 volte rispetto alle 5,01 volte in USA.

La riduzione del rapporto benefici/costi non annulla tuttavia, i vantaggi del vaccino acellulare, che si misura in termini di:

- a) riduzione degli effetti collaterali dell'ordine di 4-8 volte;
- b) più sicura protezione contro la pertosse;
- c) possibilità di un minor numero di dosi col vaccino DTPa: è in corso di sperimentazione in Svezia (studio Stoccolma 2) un confronto di 3 dosi di DTPa contro 3 + 1 sempre di DTPa.

Se consideriamo complessivamente le minori spese per effetti collaterali, il minor numero di casi di pertosse e la possibile eliminazione di una dose, le spese fra la vaccinazione DTP intero e DTP acellulare almeno in USA si equivaranno.

Rimane per l'Italia il maggior differenziale di prezzo fra i due vaccini.

Quindi disco verde per la vaccinazione contro la pertosse. I benefici economici sono più evidenti col vaccino intero, ma, se teniamo conto di tutti i vantaggi sopra accennati, essi sono ancora evidenti per il vaccino acellulare.

Non dimentichiamo che la disponibilità di un vaccino, come l'acellulare, che ha gli stessi effetti collaterali del vaccino ditterite-tetano, permette un'acoglienza completa, senza riserve, da parte della popolazione e dei pediatri, portando anche a un “effetto di trascinamento”, che è risultato evidente in molte Regioni.

Vaccino anti-emofilo (Hib): le promesse concettuali per la vaccinazione di massa

La protezione verso l'Hib è mediata essenzialmente dagli anticorpi contro il polisaccaride capsulare (PRP). Le ragioni per desiderare un vaccino efficace e sicuro contro l' Hib sono molteplici:

- alta frequenza delle infezioni subcliniche da Hib nei primi anni di vita: una recente ricerca ha dimostrato che una sieropositività specifica si ritrova nel 5,7% dei lattanti tra 5 e 7 mesi, nel 20,9% del gruppo di età tra 8 e 17 mesi, nel 79,54% dei bambini tra 4 e 6 anni, per salire a valori superiori al 90% sopra i 7 anni (Figura 1). Questi anticorpi sono protettivi e si deve a loro l'immunità verso lo Hib dopo i 5 anni di vita (NB: è possibile che questo movimento anticorpale sia dovuto, anziché a infezioni subcliniche a cross-reattività verso altri antigeni batterici);
- gravità delle infezioni cliniche, invasive, da Hib nella prima e nella seconda infanzia (specialmente meningite e sepsi tra 3 e 24 mesi, epiglottidite tra i 2 e i 5 anni);
- elevata frequenza degli esiti: 15-20% di sequele neurologiche, specialmente ipoacusie, dopo meningite, nonostante un riconoscimento precoce e la disponibilità di antibiotici efficaci (NB: l'associazione col desametasone ha ridotto tali esiti a circa 1/3);
- incremento della resistenza batterica, legata prevalentemente alla presenza di beta-lattamasi.

Come la maggior parte dei polisacca-

ridi, il PRP è poco immunogeno e praticamente inefficace nei bambini al di sotto dei due anni, che d'altra parte sono, come abbiamo visto, quelli a più alta suscettibilità alle infezioni gravi da Hib. Per questa scarsa immunogenicità il primo vaccino contro lo Hib, costituito dal solo polisaccaride PRP, era consigliato solo per i bambini con età superiore a 18 mesi ed era quindi di scarsa utilità.

Successivamente, applicando i principi della teoria aptene-supporto, Schneerson e Robbins al National Institutes of Health³ e Anderson all'Università di Rochester⁴, svilupparono, nei primi anni '80, i prototipi dei vaccini coniugati con una proteina di supporto. L'immunizzazione con i diversi vaccini coniugati aumentò fortemente la produzione di anticorpi, anche nei lattanti di pochi mesi. I 4 differenti vaccini coniugati, oggi a disposizione, sono stati approvati e messi in commercio, in diversi Paesi, fra il 1987 e il 1993 (Tabella II). Fra di essi esistono alcune differenze nell'immunogenicità⁵⁻⁷; per un confronto fra i vari vaccini, vedi Tabella III.

Nell'ottobre e nel dicembre 1990, la Food and Drug Administration approvò l'uso di 3 di essi (PRP-OMP, HbOC, PRP-T), per la somministrazione routinaria in lattanti a cominciare dai 2 mesi di età. Nel gennaio 1991 sono comparse una serie di raccomandazioni dell'Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), che ne regolano l'uso nella pratica corrente⁸; queste raccomandazioni sono state confermate dal Committee on Infectious Diseases dell'Acca-

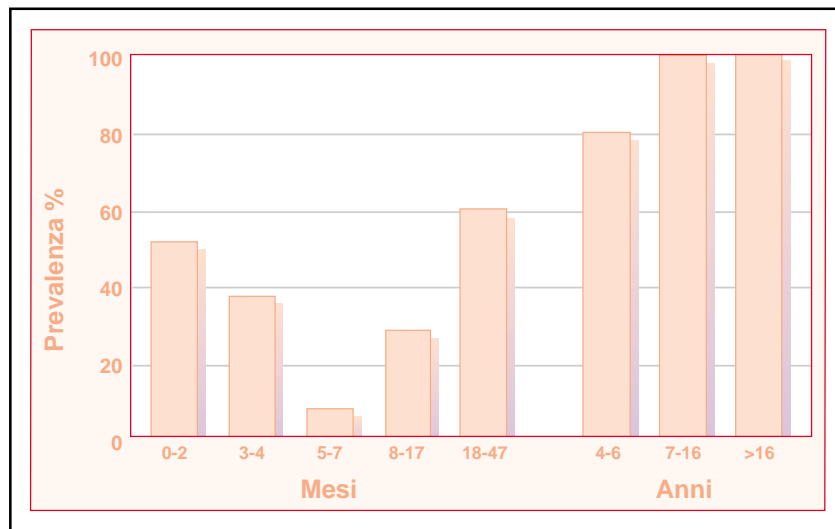


Figura 1. Prevalenza di soggetti con anticorpi anti-Hib > 0,15 mcg/dl

VACCINI CONIUGATI POLISACCARIDICI PRP-PROTEINE			
Case produttrici e nome commerciale	Sigla	Proteina vettrice	Polisaccaride
Connaught Laboratory (Prohibit)	PRP-D	Anatossina tetanica	medio
Mérieux-Pasteur (Act-HIB) *	PRP-T	Anatossina difterica	grande
SmithKlein Beecham (OmniHib)			
Merck Sharp & Dohme (PedvaxHIB)	PRP-OMP	Complesso proteico della membrana esterna della <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo B	medio
Biocine (Vaxem-Hib)	HbOC	Proteina non tossica di un mutante del <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (CRM 197)	piccolo
Praxis Biologicals Lederle (HibTiter) *			
Praxis Biologicals Lederle (Tetramune)	HbOC DTP	Proteina non tossica di un mutante del <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (CRM 197) + vaccino DTP	piccolo

* Vaccino in commercio in Italia

Tabella II

IMMUNOGENICITÀ DEI DIVERSI TIPI DI VACCINI CONIUGATI ANTI-Hib IN LATTANTI				
Livelli anticorpali (media geometrica in mcg/ml)				
Età in mesi/ dosi di vaccino	PRP-T	PRP-D	PRP-OMP	HbOC
2 mesi/ Pre	0,25	0,04	0,09	0,15
4 mesi/ Post 1	0,19	0,03	2,15	0,30
6 mesi/ Post 2	1,25	0,14	3,76	5,11
7 mesi/ Post 3	6,37	0,46	5,21	16,84
9-12 mesi/Post 2 o 3		0,13	0,98	7,41

Tabella III

SCHEMA DELLA VACCINAZIONE ROUTINARIA CONTRO Hib					
Vaccino	2 mesi	4 mesi	6 mesi	12 mesi	15 mesi
HbOC	dose 1	dose 2	dose 3		richiamo
PRP-OMP	dose 1	dose 2		richiamo	
PRT-T	dose 1	dose 2	dose 3		richiamo

Tabella IV

demia Americana di Pediatria nel luglio 1991⁹. Nonostante queste ricerche, non è ancora possibile indicare con sicurezza quale di questi sia il vaccino "migliore". Sappiamo che il PRP-OMP è il solo che induca una risposta anticorpale in bambini vaccinati a due mesi di età, già dopo una singola dose (vedi *Tabella III*), per cui esso può essere vantaggioso in una popolazione con bassa aderenza all'immunizzazione e con alto rischio per un inizio precoce della malattia (< 6 mesi). D'altra parte HbOC e PRP-T determinano livelli anticorpali più alti e più duraturi dopo il completamento della vaccinazione primaria.

È interessante ricordare che dopo la vaccinazione con PRP-OMP o con HbOC compare un'antigenuria, anche protratta, che non deve essere interpretata come il risultato di un'infezione invasiva da Hib¹¹. L'allattamento al seno aumenta la risposta anticorpale, dopo vaccinazione con HbOC, in lattanti di 2 mesi¹².

Nella *Tabella IV* viene riportato lo schema della vaccinazione contro l'Hib.

L'incidenza di malattie gravi da Hib, dopo l'introduzione e l'uso nei lattanti dei vaccini coniugati, è diminuita in USA del 95% dalla prima metà del 1989 alla prima metà del 1992¹³. Nessun cambiamento è stato notato nell'incidenza delle malattie (otite media acuta per esempio), che, come si sa, sono causate dall'*Haemophilus influenzae* non di tipo b o più spesso non tipizzabile¹⁴. Nella California del sud si parla addirittura di eradicazione dell'*H. influenzae* tipo b, dopo che la popolazione infantile era stata completamente immunizzata¹⁵. Risulta infatti che i vaccini coniugati riducono o annullano la colonizzazione orofaringea dell'Hib¹⁶⁻¹⁷.

Nella *Tabella V* viene riportato il numero di dosi a seconda dell'età del bambino, al momento dell'inizio della vaccinazione.

Il vaccino coniugato può essere somministrato contemporaneamente, in sedi diverse (vaccinazioni associate), a quello contro la difterite, il tetano e la pertosse (DTP), oppure con quello contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MPR), o col vaccino attenuato contro la polio per bocca (OPV, tipo Sabin) o infine col vaccino inattivato contro la polio (IPV, tipo Salk) o il vaccino anti-HBV. Non sono conosciute controindicazioni alla somministrazione simultanea di un vaccino contro l'Hib e del vaccino contro lo pneumococco o il meningococco.

RACCOMANDAZIONI PER LA VACCINAZIONE CON VACCINO CONIUGATO CONTRO L' Hib IN BAMBINI CHE INIZIANO LA VACCINAZIONE OLTRE I 7 MESI DI VITA			
Età d'inizio della vaccinazione	Tipo di vaccino	Numero totale di dosi	Vaccino di norma raccomandato
7-11 mesi	HbOC, PRP-T o PRP-OMP	3	2 dosi a 2 mesi d'intervallo 3° dose a 12-18 mesi, almeno 2 mesi dopo la 2° dose
12-14 mesi	HbOC, PRP-T, PRP-OMP	2	2 dosi a 2 mesi d'intervallo
15-59 mesi	HbOC, PRP-T, PRP-OMP o PRP-D	1 (per i b. a rischio 2 dosi)	Qualsiasi vaccino coniugato
60 mesi o più	HbOC, PRP-T, PRP-OMP o PRP-D	1 (per i b. a rischio 2 dosi)	Qualsiasi vaccino coniugato

Tabella V

In USA sono già in commercio preparazioni che associano, nella stessa siringa, al vaccino DTP, l'HbOC (30 marzo 1993)¹⁸ (Tabella II).

L'Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) raccomanda che tutti i bambini al di sotto dei 5 anni di vita ricevano uno dei vaccini coniugati (HbOC, o PRP-OMP o PRP-T), approvati per l'uso nei lattanti, a iniziare da 2 mesi di vita^{8,18}. È ammessa l'intercambiabilità fra i diversi vaccini¹⁹.

Bambini al di sotto dei 24 mesi di vita, che abbiano avuto una malattia invasiva da Hib, dovrebbero essere ugualmente vaccinati, perché la maggioranza di essi, proprio per l'età, alla quale hanno acquisito la malattia naturale, non ha sviluppato un'adeguata immunità. I vaccini che contengono, come proteina di trasporto, l'anatossina tetanica o l'anatossina difterica non debbono essere considerati capaci d'immunizzare contro il tetano o la difterite: quindi nessuna modificazione deve essere prevista nello schema di vaccinazione contro DTP. Ugualmente un vaccino coniugato contro l'Hib che contenga la proteina meningococcica non deve essere considerato immunizzante verso la malattia meningococcica.

A parte i bambini della prima infanzia (primi due anni di vita) esistono altri gruppi a rischio d'infezioni gravi da Hib (Tabella VI).

Le reazioni verso i vaccini coniugati sono risultate lievi, sia nei lattanti che nei bambini²⁰.

La vaccinazione con uno specifico vaccino Hib coniugato è controindicata in soggetti che si sappia abbiano presentato reazioni di tipo anafilattico, dopo la prima dose di vaccino.

La vaccinazione deve essere riman-

data in bambini che presentino una malattia di moderata o grave entità. Lievi infezioni delle vie aeree superiori non costituiscono una controindicazione.

Hib, la situazione epidemiologica in Italia e il rapporto costi/benefici

La decisione se iniziare delle campagne vaccinali contro l'Hib è stata lasciata agli assessorati regionali: il rapporto costi/benefici dipende infatti strettamente dalla situazione epidemiologica, che appare disomogenea.

In ricerche retrospettive in gran parte della popolazione italiana è risultato che, comprendendo tutte le età, la meningite da Hib rappresenta circa il 16% di tutte le meningiti purulente; ma nei primi anni di vita essa aumenta d'incidenza quanto più ci si avvicina al primo anno di vita, quando rappresenta la causa più frequente, superiore, come numerosità, alla meningite da meningococco o da pneumococco^{21,24,26}. La letalità è inferiore al 10%; gli esiti neurologici

I GRUPPI A RISCHIO
Pazienti con HIV
Pazienti con leucemie e tumori solidi
Pazienti con deficit immunologici primitivi
Talassemici, anemie croniche gravi
Splenectomizzati
Trapiantati

Tabella VI

ci sono fra il 15 e il 20%^{21,25}.

La ricerca epidemiologica più completa in Italia è quella di D'Alessandro e coll.²¹, che riporta i dati raccolti nel 1994 dal Ministero della Sanità, grazie al Sistema Nazionale di Sorveglianza. I casi di meningite notificati sono stati in tutta Italia 85, riguardanti soprattutto il primo e il secondo anno di vita (Tabella VII).

Non sono stati raccolti i casi di sepsi e di epiglottite acuta (le altre due malattie invasive) da Hib, il cui numero corrisponde a circa il 10-12% dei casi di meningite. La letalità è risultata molto bassa: un decesso (letalità dell'1,2%) per

MENINGITI DA Hib NOTIFICATE IN ITALIA (1994)				
(Età) anni	N° di casi	Incidenza (n° casi/100.000)	% sul totale	% cumulativa sul totale
<1.	33	5,7	38,9	38,9
1 - 1,9	25	4,3	29,4	68,2
2 - 2,9	8	1,4	9,4	77,6
3 - 3,9	4	0,7	4,7	82,3
4 - 4,9	3	0,5	3,5	85,8
5 - 9,9	4	0,1	4,7	90,5
10 e oltre	8	0,015	9,4	100
Totale	85	0,15	100	100

Tabella VII



Figura 2. Incidenza di meningiti da Hib per 100.000 bambini tra 0 e 2 anni di età nel 1994.

meningite da Hib in una lattante di età inferiore all'anno; in 21 soggetti tuttavia (24,7% sul totale) non è stato riportato nella notifica l'esito della malattia, per cui è plausibile che la letalità sia sotto-

stimata. Calcolando un'incidenza di esiti del 20% in bambini dei primi due anni, è possibile prevedere che 8-9 bambini possano aver presentato degli esiti neurologici.

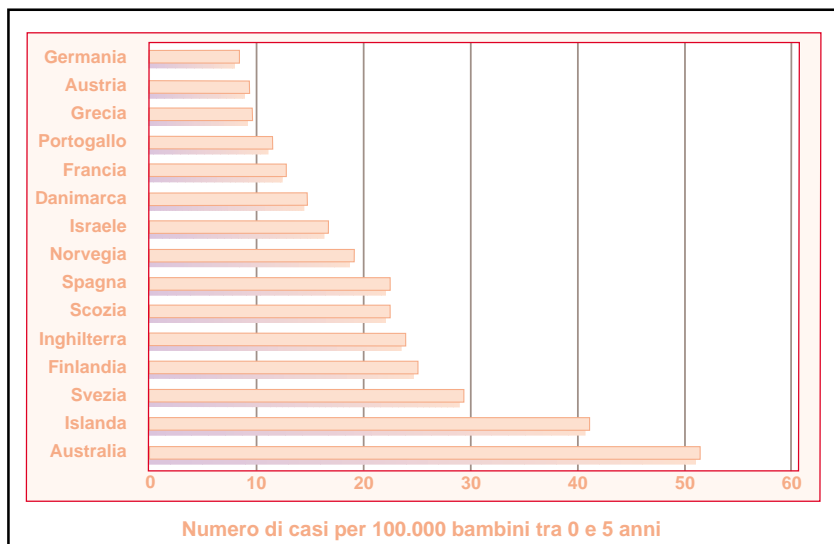


Figura 3. Incidenza di meningiti da Hib (0 - 5 anni) in alcuni Paesi (anni 1980-94).

Nella Figura 2 viene riportata, regione per regione, la percentuale di casi; dall'esame della figura risulta che i tassi più elevati si riscontrano nelle regioni del nord-est d'Italia e che, in linea di massima, la percentuale si abbassa scendendo verso sud. Gli autori riconoscono che per alcune regioni (Lazio, Sicilia) vi era stata una sottostima.

Facendo un calcolo dell'incidenza media nei bambini notificati, al di sotto dei 2 anni, risultano 5 casi ogni 100.000 di età inferiore ai due anni; con una prevalenza cumulativa di 10 casi/100.000 nati.

Spostando il limite d'età a 5 anni, l'incidenza si abbassa a 2,5/100.000 bambini <5 anni (perché dopo i 2 anni il rischio di meningite è molto minore), mentre la prevalenza cumulativa sale a 12,5/100.000 nati. Cifre nel complesso molto più basse (anche accettando l'idea di un difetto di notifica) rispetto a quelle della letteratura (Figura 3). Anche per il '95, come da una recente comunicazione telefonica²², i casi notificati in Italia di meningite da Hib sono stati 98, di cui il 70% sotto i 2 anni di età.

Indicazioni consistentemente diverse provengono da uno studio di coorte, quello effettuato sui 15.601 bambini del Progetto Pertosse, da parte di Tozzi e coll. dell'Istituto Superiore di Sanità²⁵; in questi bambini, strettamente sorvegliati, nel corso di 2 anni, si sono osservati 8 casi di malattia invasiva da Hib, di cui 6 meningiti. Questo dato fornirebbe una proiezione di 24 casi/anno/100.000 bambini <2 anni, 5 volte superiore a quello stimato sulla base delle notifiche ufficiali sopra menzionate, e una stima di 280 casi anno di infezione invasiva da Hib. Un parziale bias di questa casistica deriva dal fatto che il Progetto Pertosse si è svolto in 4 Regioni Italiane (Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Veneto, Puglia) 2 dei quali ad alta incidenza di meningite da Hib.

Allo stato attuale delle conoscenze, e in attesa di una migliore definizione epidemiologica, crediamo che di fronte alla proposta di vaccinare l'intera popolazione italiana si debba assumere un atteggiamento di cautela.

Trattandosi di una vaccinazione sicuramente efficace ed esente da rischi, essa va certamente effettuata nei soggetti a rischio (Tabella VI) e va considerata ragionevolmente eseguibile come scelta individuale; ma oggi non sembra di poter considerare maturi i tempi per il suo inserimento in un programma nazionale o regionale.

Bibliografia

1. Sansoni A, Rappuoli R, Viti S et al: Immunity to *Haemophilus influenzae* tipo b on sample population from central Italy. *Vaccine* 10, 627-630, 1992.
2. Peltola H, Kayhty J, Virtanen M et al: Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteriemic infection with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 310, 1561-66, 1984.
3. Schneerson R, Robbins JB, Parke JC: Quantitative and qualitative analyses of serum antibodies elicited in adults by *H. influenzae* type b and *Pneumococcus* type 6A capsular polysaccharides-tetanus toxoid conjugates. *Infect Immun* 52, 519-28, 1986.
4. Anderson PW, Pichichero ME, Insel RA: Vaccines consisting of periodate-cleaved oligosaccharides from the capsule of *H. influenzae* type b coupled to a protein carrier: Structural and temporal requirements from priming in the human infant. *J Immunol* 137, 1181-6, 1986.
5. Granoff DM, Holmes SJ: Comparative immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Vaccine* 9, 30-37 (suppl), 1991.
6. Granoff DM, Anderson EL, Osterholm MT et al: Differences in the immunogenicity of three *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in infants. *J Pediatr* 121, 187-94, 1992.
7. Turner RB, Cimino CO, Sullivan BJ: Prospective comparison of the immune response of infants to three *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 10, 108-12, 1991.
8. CDC, Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): *Haemophilus* b conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children two months of age and older. *MMWR* 40 (n° RR-1), 1-7, 1991.
9. Committee on Infectious Diseases (American Academy of Pediatrics): *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: recommendations for immunization of infants and children 2 months of age and older: Update. *Pediatrics* 88, 169-72, 1991.
10. Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P: Comparative trial in infant of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *J Pediatr* 120 184-89, 1992.
11. Goepf JG, Hoehnbocken M, Almeida-Hill J, Santosham M: Persistent urinary antigen excretion in infants vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated with outer membrane protein from *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J* 11, 2-5, 1992.
12. Pabst HF, Spady DW: Effect of breast-feeding on antibody response to conjugate vaccine. *Lancet* 336, 269-270, 1990.
13. Givner LB, Woods CR, Abramson JS: The practice of pediatrics in the era of vaccines effective against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatrics* 93, 680-1, 1994.
14. Black SB, Shinefield H: The Kaiser Permanente Pediatrics Vaccine Study Group, Immunization with oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine on a large health maintenance organization population: Extended follow-up and impact on *Haemophilus influenzae* disease epidemiology. *Pediatr Infect Dis J* 11, 610-13, 1992.
15. Vadheim CM, Greenberg DP, Eriksen E et al: Eradication of *Haemophilus influenzae* type b disease in Southern California. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148, 51-6, 1994.
16. Murphy TV, Pastor P, Medley F et al: Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr* 122, 517-23, 1993.
17. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E et al: Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 12, 589-93, 1993.
18. CDC, ACIP: Recommendations for use of *Haemophilus* b conjugate vaccines and combined Diphtheria, Tetanus, Pertussis, and *Haemophilus* b vaccine. *MMWR* 42 (N° RR-13) 1-15, 1993.
19. Anderson EL, Decker MD, Englund JA et al: Interchangeability of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines in infants. *JAMA* 273, 849-853, 1995.
20. Paradiso PR, Hogerman DA, Madore DV et al: Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b vaccine in young infant. *Pediatrics* 92, 827-32, 1993.
21. D'Alessandro D, Pompa MG, Squarcione S, Fara GM: Meningiti da *Haemophilus influenzae* tipo b in Italia. *Federazione Medica* 411-5, 1995.
22. Ministero della Sanità: Meningiti da *Haemophilus influenzae* tipo b in Italia nel 1995. Comunicazione personale.
23. Ticca F, Cortis E, Graziani MC et al: Razionale della vaccinazione antiemofilo. *Medico e Bambino* 13, 494-6, 1994.
24. Titone L, di Gangi M, Romano A et al: Aspetti eziologici delle meningiti purulente. *Gior Mal Infett Parass* 40, 1227-31, 1988.
25. Tozzi AE, Salmaso S, Ciofi ML et al: Incidence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Italian children. In stampa su *Europ J Epidemiol* 1997.
26. Cellesi C, Rossolini A, Balestrieri G et al: Retrospective survey on the epidemiology of *H. influenzae* type b meningitis in Italy (1987-91). *Microbiologica* 18, 183-6, 1995.

XIX INCONTRO TRA I PEDIATRI DELLE REGIONI MERIDIONALI

2-3-4 Maggio 1997

Hotel "Villaggio Guglielmo" di Copanello (Catanzaro)

Programma quasi definitivo

Cos'è la memoria? *De Renzi*

Quanti raggi prende un bambino? *Brizzi*

La bronchite *Panizon*

Tavola rotonda: "Il mercato della salute" *Donzelli, Spinsanti, Tosolini* - coordinatore *Panizon*

È vietato *Vignuda*

I bisogni dell'adolescente (biologici e non) *Vullo*

Riconoscere e prendersi cura del malato con Fibrosi Cistica *D'Andrea, Varano*

La dimissione precoce del neonato e il Pediatra di Famiglia *Corchia*

Novità in Dermatologia Pediatrica *Bonifazi*

La filosofia della riabilitazione *Ferrari*

Tre problemi di confine: il criptorchidismo, la fimosi, il varicocele *Guglielmi, Vullo*

Il naso chiuso *Longo*

Gruppi di lavoro:

Radiologia del torace *Brizzi*; La valutazione dello stato nutrizionale *Magazzù - Tedeschi*; Lo scoliotmetro *Marinelli*; La convulsività nel 1° anno di vita *Tortorella*; L'addome acuto *Guglielmi*; Neonatologia *Corchia*; Protocollo delle anemie *Vullo*; I dolori addominali ricorrenti *Vignuda*; Le micosi cutanee *Bonifazi*; Le emergenze respiratorie *G. Longo*

Segreteria: Teresa Codamo e Pasquale Alcaro, Ospedale di Soverato (CZ) - Tel. 0967/539223 o 539237. Fax 0967/21525