

# VACCINARE: DALLA COPERTURA ALLA QUALITÀ

**L**a copertura vaccinale della popolazione pediatrica italiana, anche se solo parzialmente soddisfacente, è in rapido aumento.

Una serie di sondaggi condotti a cura dell'Istituto Superiore di Sanità (conosciuta con il nome di studio ICONA) ce ne dà un'immagine (i dati sono pubblicati sul Bollettino della Organizzazione Mondiale della Sanità, 1999, 10, 843) molto migliore rispetto a quella rilevata nel 1993.

La copertura per i vaccini obbligatori, quelli che più sono osteggiati dai movimenti anti-vaccinali, è buona su tutto il territorio nazionale, anche se le poche smagliature non trovano giustificazione.

La copertura per la pertosse è quasi buona, su tutto il territorio nazionale, a conferma del fatto che un vaccino non obbligatorio, proposto attivamente alla popolazione, incontra una sostanziale accettazione.

Peggiora la copertura per il morbillo, quasi soddisfacente al Centro-Nord (da 43,3% a 87,7%), nettamente insoddisfacente al Sud (da 26,5% a 56,3%), in media molto al di sotto dei livelli raccomandati dal WHO, necessari per interrompere la circolazione del virus. Queste cifre, in realtà, sono sicuramente migliorate dal '99 ad oggi (vedi l'articolo sul morbillo in Campania), ma restano insoddisfacenti. L'incompleta copertura dipende certamente dall'età alla quale la vaccinazione anti-morbillo può venire proposta: il secondo anno di vita, in cui la rete dei controlli medici, e più in generale la frequentazione del sistema sanitario da parte della popolazione, sono naturalmente sensibilmente rallentati rispetto al primo anno. Questo ha condotto alla decisione di anticipare la raccomandazione del vaccino anti-morbillo al 12° mese di vita in modo da associarla all'ultima vaccinazione d'obbligo. È difficile non pensare che questo renderà più cogente la raccomandazione per un richiamo in età scolare. È difficile anche non pensare che la differente fortuna del vaccino nelle differenti regioni non dipenda dal diverso impegno nell'offerta attiva; né potrà sorprendere che la Regione in cui meno si vaccina, la Campania, sia anche la Regione in cui, proprio in questi mesi, si sta registrando una significativa epidemia.

La scarsa copertura per il vaccino contro l'emofilo e la sua disomogeneità sul territorio (dal 2,0% al 41,4%) dipendono,

crediamo, in primo luogo dal suo costo, ormai relativamente contenuto ma non irrilevante, quindi dalla diversa disponibilità delle Regioni ad accollarsi la spesa e a premere o non premere sull'acceleratore. In effetti, la causa principale della mancata vaccinazione per l'emofilo (69,1%) è la mancata informazione (che pesa per il 46,6% per la non vaccinazione contro il morbillo, e per il 24,6% per la non vaccinazione contro la pertosse, in maniera inversamente proporzionale al tasso di copertura).

Sembra comunque di poter dire che l'accettazione dei vaccini da parte della popolazione non sia il problema maggiore; il problema è piuttosto quello dell'offerta attiva, e prima ancora quello delle politiche vaccinali, della scelta delle priorità, della scelta dei vaccini, e anche della definizione, non ancora ottimizzata, del calendario. Problemi che richiedono conoscenze approfondite per delle scelte condivise e possibilmente omogenee sul territorio nazionale. Il cammino dalla copertura alla qualità è ancora in via di percorso.

SEDE	Polio	Di-te	HBV	Pert	Hib	Morb
Piemonte	98,6	97,6	98,6	91,4	17,1	60,4
V. d'Aosta	100	100	100	89	2,0	43,3
Lombardia	98,6	98,6	97,6	97,1	32,9	75,9
Veneto	97,6	96,2	97,6	96,7	31,1	81,2
FVG	97,6	98,1	97,6	96,7	41,4	77,3
Liguria	98,6	99,0	97,6	95,2	33,8	62,1
Romagna	98,1	94,3	97,6	95,2	31,6	87,7
Toscana	95,7	98,1	95,2	95,2	9,6	64,8
Umbria	98,6	99,0	98,6	97,6	8,6	72,3
Marche	94,8	95,2	94,8	91,4	9,5	58,7
Abruzzi	94,8	93,9	94,8	90,6	20,3	45,5
Molise	89,1	92,5	89,1	82,5	5,2	40,5
Campania	87,1	88,6	87,6	70,5	3,8	26,5
Puglia	92,5	92,5	93,0	92,7	14,0	50,6
Basilicata	94,8	99,1	99,1	95,8	4,7	44,7
Calabria	94,8	93,4	94,8	71,6	1,9	25,5
Sicilia	90,6	93,0	91,1	86,3	2,8	44,6
Sardegna	95,2	95,2	95,2	90,5	35,7	56,3

# Vaccini combinati e combinazioni di strategie

BAROUKH M. ASSAEL

Centro Regionale Veneto di Ricerca, Prevenzione e Cura della Fibrosi Cistica, Verona

## COMBINED VACCINES AND COMBINED IMMUNISATION STRATEGIES

(Medico e Bambino 21, 358-360, 2002)

### Key words

Vaccines, Diphtheria, Rubella, Herd-immunity

### Summary

Immunisation strategies are various and their effect partially unpredictable. In Japan, the strategy of immunising children to protect the elderly was effective, but the population did not accept it. The implications of immunising against rubella in childhood or during the fertile age are quite different. Early immunisation against measles has the consequence of reducing the herd immunity in adult age. Variability of immunisation campaigns against diphtheria in Russia and Poland produced an immunity gap, with consequent epidemics. The present immunisation strategy against pertussis, which implies an higher infection risk in the adult age, may also have to be revised.

Le vaccinazioni hanno costituito finora l'unico strumento medico in grado di eliminare una malattia e di eradicare un agente infettivo. Negli anni Settanta abbiamo assistito alla scomparsa del vaiolo, e stiamo vivendo gli anni che potrebbero vedere sparire la poliomielite e il suo virus. Altre malattie, come il morbillo e la difterite, sono quasi del tutto controllate. Questi risultati non sono esclusivamente da attribuirsi alla qualità dei vaccini, ma anche alle strategie di controllo che sono state sviluppate. Come si comprende, però, il passaggio da una situazione naturale, il cui equilibrio si è realizzato nei secoli, a una situazione artificiale, con delle barriere erette in pochissimi decenni, presenta delle intrinseche debolezze, e richiede l'elaborazione di strategie.

## STRATEGIE VACCINALI ED EPIDEMIOLOGIA DELLE VACCINAZIONI

Non esiste una sola possibile strategia vaccinale, come poteva, forse, sembrare possibile anche solo cinquant'anni fa: vaccinare e basta. Esistono vaccinazioni per proteggere il singolo (il turista che va in Angola e si vaccina per la

febbre gialla), vaccinazioni che proteggono popolazioni o gruppi ristretti a rischio (vaccinazione per l'epatite A), o che possono costituire un rischio per altri (vaccinazione per il tifo), vaccinazioni che riducono il rischio di malattia ma non quello di infezione (il BCG), vaccinazioni che hanno l'effetto di ridurre la circolazione di un germe (la pertosse), e vaccinazioni che non lo modificano affatto (il tetano).

L'epidemiologia delle vaccinazioni e delle malattie sottoposte a protezione vaccinale costituisce uno dei capitoli più complessi, più interessanti, e forse anche più cruciali, del mondo moderno.

Dietro questa realtà è l'efficienza dei sistemi di sorveglianza: sorveglianza degli effetti indesiderati, degli eventi rari, del grado di protezione, della percentuale di sieroconversione, della circolazione dell'agente infettante, centraline di monitoraggio che ci diranno come dovremo elaborare le strategie per renderle ottimali.

E le scelte cambiano in funzione dei cambiamenti ottenuti. La scelta fatta a suo tempo della vaccinazione orale per la polio (OPV) è stata fatta in funzione della eradicazione: indurre un'immu-

nità anche nella popolazione non vaccinata, eradicare la malattia? Oggi, eradicata la malattia o quasi, ci si preoccupa di più delle rarissime polio da vaccino, e si cambia la strategia ripiegando sulla vaccinazione parenterale con virus ucciso.

## LE VACCINAZIONI PER L'INFLUENZA E PER LA ROSOLIA: VACCINARE I BAMBINI, LE RAGAZZE O GLI ANZIANI?

Un esempio di come si possano usare due strategie diverse per ottenere effetti simili è quello della vaccinazione contro l'influenza. I soggetti a rischio sono gli anziani (anche se, naturalmente, si ammalano, meno gravemente, anche gli adulti e, naturalmente, i bambini). Ora, una strategia ragionevole è quella di vaccinare i soggetti a rischio, gli anziani. Ma il Giappone ha seguito una strategia assolutamente opposta, ottenendo risultati anche migliori (sul numero dei ricoveri e sulla mortalità dell'anziano): ha vaccinato i bambini, che costituiscono, con la scuola, il serbatoio più ricco e la sede più vivace dello scambio reciproco e della diffusione delle malattie<sup>1</sup>. Solo che (e questa è un'altra variabile importante) la popolazione "non c'è stata", e dopo qualche anno ha protestato contro questa misura strategica, pur brillante, di vaccinare i bambini per proteggere i vecchi. Lo stesso Giappone, evidentemente orientato a sviluppare strategie originali, ai tempi in cui si rischiava di abbandonare il vaccino a cellula intera contro la pertosse, accusato, ingiustamente, di causare danni gravi nel lattante, decise di vaccinare i bambini sopra i due anni, ritenendoli la vera fonte di rischio per il lattante. Questi esempi ci dimostrano che si possono sviluppare strategie per coprire i gruppi a rischio intervenendo su gruppi diversi. La vaccinazione permette anche questo, cioè di sviluppare una *herd-immunity*, che significa indurre la protezione di un gruppo al di là dei singoli soggetti vaccinati. Nessun "farmaco" può ottenere questo effetto con costi così bassi.

Nella prevenzione delle malattie il farmaco è uno strumento individuale,

il vaccino uno strumento collettivo.

Ogni strategia ha "effetti collaterali" e rischi. Un esempio in cui la scelta strategica è stata cruciale, è quello della rosolia.

Si può decidere di vaccinare le sole ragazze prepuberi, come si è fatto per diversi anni. Questa strategia protegge le ragazze vaccinate, ma non interferisce con la circolazione del virus, prevalente nell'età infantile; può eliminare tutte le ragazze. Questa è stata la scelta italiana (e di altri).

Una strategia alternativa è invece di vaccinare i bambini, che non avrebbero di per sé bisogno della vaccinazione, ma che rappresentano la fonte di rischio per la gravida. Questa è stata la scelta americana. Ma anche in questo caso, una vaccinazione che raggiunga coperture basse, pur riuscendo a ridurre il numero dei casi, e quindi solo parzialmente la circolazione del virus, ha come effetto inevitabile quello di ridurre il rischio di incontrare il virus, e quindi di spostare in avanti l'età della malattia; ma per la rosolia, il cui unico rischio è la malformazione dell'embrione, spostare la malattia verso l'età adulta è controproducente<sup>2</sup>.

## LA VACCINAZIONE CONTRO IL MORBILLO E LA MANCANZA DEI RICHIAMI NATURALI

Vediamo un altro esempio. Che cosa succedeva per il morbillo, in epoca pre-vaccinale, nella popolazione generale? Tutti si ammalano, tutti, dopo superata la malattia, sono protetti. La madre passa gli anticorpi al figlio, che rimane protetto per il primo anno. Poi, prima o dopo, il figlio incontrerà il virus e si ammalerà; molto probabilmente, questo succederà nel corso di un'epidemia, durante la quale si ammalerà la maggior parte delle persone esposte suscettibili, che cioè non hanno mai avuto la malattia.

Dopo l'epidemia, restano poche persone suscettibili, protette dal caso, ed è questo che produce l'estinzione dell'epidemia e il periodo libero da infezioni (o quasi) che separa un'ondata epidemica dall'altra. Ma, a ogni epidemia, chi è già stato ammalato reincontra il

virus, e questo rinnova la sua memoria immunologica: è il richiamo che mantiene alta l'immunità di fondo, che garantisce la protezione stabile della maggior parte della popolazione per la maggior parte del tempo<sup>3</sup>.

Ma che cosa succede per una malattia (come può essere, ancora, il morbillo in epoca post-vaccinale) in cui il virus non c'è più, e mancano i "booster" naturali dovuti al succedersi delle epidemie? Succede evidentemente che la immunità di fondo si attenua, che si costituisce a poco a poco una popolazione di soggetti suscettibili, che questa aumenta con il tempo e rende possibile il riaccendersi della malattia, in forma semi-epidemica, in età relativamente avanzata, un'età in cui, sappiamo, la malattia può essere più seria, con presenza o prevalenza dei casi atipici, dovuti a una protezione parziale, indistinguishabile sia per l'atipia che per la rarità, quindi a maggior ragione contagiosi.

## IL GAP IMMUNITARIO

Possiamo avere delle situazioni più complesse, quelle che danno luogo a un gap immunitario. Quando noi vacciniamo tutti i neonati, e provochiamo una diminuzione della circolazione batterica, produciamo una popolazione divisa in tre: una coorte più anziana, protetta dalla immunità naturalmente acquisita per il contatto con l'agente infettivo, che però si ridurrà via via che la circolazione dell'agente verrà rarefacendosi; una coorte vaccinata, protetta artificialmente, con una protezione che dovrà cercare dei richiami artificiali, e in mezzo una popolazione così così, non vaccinata e solo parzialmente protetta dalla *herd-immunisation*.

## LA STORIA DELLA DIFTERITE NEI PAESI DELL'EST

Ma vediamo di imparare qualcosa dai fatti.

Della sieroepidemiologia della difterite possediamo documentazioni sufficienti, per sedi diverse come New York e Vienna, dagli anni Dieci-Venti in poi, prima della vaccinazione di mas-

sa. Le cose andavano secondo il modello teorico: una sieroimmunità trasmessa dalla madre, che scompare dopo il primo anno di vita; poi una salita della protezione anticorpale, naturalmente non solo per i casi che hanno superato la malattia clinica, ma anche solo per esposizione al *Corynebacterium* circolante, fino a che praticamente tutta la popolazione adulta risulta immunizzata.

A Mosca, negli anni Ottanta, la popolazione, vaccinata, è protetta, ma il livello di sieroprotezione cala nelle coorti più vecchie<sup>4</sup>. In Italia, negli stessi anni, una parte della popolazione risulta sprotegguta, o poco protetta: c'è un gap vaccinale, legato al fatto che la vaccinazione è stata resa obbligatoria solo nel 1939, ed è stata praticata "distrattamente" prima della guerra e nell'immediato dopoguerra; sicché una parte della popolazione, la più vecchia, risultava naturalmente protetta, una parte scarsamente protetta da una vaccinazione parziale e dalla conseguente ridotta circolazione del batterio e, infine, una parte, le coorti più recenti, risultano di nuovo saldamente protette dallo scudo vaccinale.

Negli anni Ottanta sono stati registrati i primi casi di difterite in Russia: chi hanno colpito? La coorte con picco tra i 20 e i 40 anni, la popolazione più fragile, quella che era stata vaccinata ma che aveva perso la protezione anticorpale per la mancanza di booster. Solo dopo, per la caduta dell'impegno vaccinale, legata alla decadenza del sistema sanitario e dell'intera struttura statale dell'URSS, è stata colpita l'infanzia, con picco a 5 anni, e, successivamente, l'epidemia ha finito per colpire tutte le età. Lo stesso gap di immunità c'era in Polonia: e i militari russi hanno fatto esplodere piccole *bouffées* epidemiche anche in Polonia, proprio colpendo la fascia di età meno protetta. I fattori che hanno giocato in queste epidemie sono stati certamente molti: il gap vaccinale, la caduta delle vaccinazioni, la mancata pratica della rivaccinazione sistematica e certamente anche la carestia e la malnutrizione strisciante che ne è derivata, che è la causa maggiore di caduta della immunità primaria.

## LA QUALITÀ DEI VACCINI

La vaccinazione è uno strumento forte, uno dei pochi, assieme ai grandi interventi di sanità pubblica, dimostratosi in grado di eliminare malattie. Ma le strategie vaccinali possono avere dei limiti. La storia delle malattie prevenibili con la vaccinazione ha già dato esempi della cura che deve essere dedicata alla elaborazione delle strategie.

Ovviamente, la scelta della strategia deve potersi valere di buoni vaccini. Nessuna strategia vaccinale contro la tubercolosi, per fare un esempio, avrà successo nel controllo della malattia fino a che disporremo solo del BCG, ottimo vaccino per proteggere dalle infezioni invasive nei primi anni di vita, ma non per controllare le forme polmonari dell'adulto, che costituiscono la fonte di circolazione del germe. Per questo bisogna spingere la ricerca per nuovi vaccini antitubercolari. Per ora, il controllo della malattia dipende ancora dalla diagnosi precoce e dal trattamento farmacologico.

Un ultimo esempio, che affrontiamo proprio in questi anni: il vaccino per la pertosse è lo strumento che permetterà di eliminare la malattia? La strategia giusta è la sola vaccinazione dei bambini? Il dubbio è lecito perché, in comunità altamente vaccinate nell'infanzia, già da diversi anni si è notato uno spostamento dell'età di infezione verso l'adolescenza e l'età adulta<sup>5</sup>.

C'è chi pensa, oggi, che la fonte di rischio per il lattante piccolo sia costituita proprio dagli adulti, diventati il serbatoio infettivo, anche se vaccinati da piccoli. La strategia contro la pertosse dovrà essere rivista anche perché, negli ultimi anni, abbiamo cambiato vaccino. Sappiamo ancora poco degli effetti protettivi a lungo termine dei vaccini acellulari contro la pertosse. Sappiamo poco dei correlati immunitari di protezione. I risultati degli studi controllati hanno indicato che non tutti i vaccini sono ugualmente protettivi. Le nuove strategie per il controllo della pertosse dovranno presto porsi il problema dello schema ottimale di immunizzazione del lattante, della necessità di richiami in età adolescenziale e nel-

l'adulto e del potere protettivo a lungo termine dei diversi vaccini oggi disponibili.

### Bibliografia

1. Riechert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen P, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
2. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-

Adam E. Incidence of congenital rubella in Greece. *BMJ* 2000;18:321(7271):1287.

3. Measles-United States, 2000. *MMWR* 2002; 51:120-3.

4. Von Holstein C. Difterite. In: Le vaccinazioni. A cura di P. Crovari e N. Principi. Pisa: Pacini ed, 2000:257.

5. Guris D, Strebel PM, Bardenheier B, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999;28:1230.

## La risposta immunitaria ai vaccini

ROSA BACCHETTA, ERIKA BIRAL, MARIA GRAZIA RONCAROLO

Telethon Institute for Gene Therapy (HSR-TIGET), Ospedale San Raffaele, Milano

### IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO VACCINES

(*Medico e Bambino* 21, 360-362, 2002)

#### Key words

Vaccines, Th1-lymphocytes, Th2-lymphocytes, T-regulating lymphocytes

#### Summary

*Immunological memory has two components (the central one and the peripheral one, which lasts longer), two branches (cellular and seric) and three functional specialisations of the lymphocytes: Th1, which produce IL-2 and gamma-interferon and control the cellular response; Th2, which produce IL-4 and IL-5 and control the seric response, and T-regulating, which produce IL-5 and control both cellular and seric response. Our knowledge of the effects on the immunological memory and on the immunological balance of both the dosage of immunising antigens and the age of immunisation is still incomplete.*

**L**e caratteristiche principali di un vaccino efficace sono la sicurezza, il basso costo, la facile somministrazione, ma soprattutto la capacità di indurre un'immunità protettiva e di lunga durata (*Figura 1*). Il vaccino ideale, infatti, dovrebbe conferire immunità per tutta la vita. Attualmente, vi sono dati sull'effetto protettivo in tempi medi e come tali quindi non sono sufficientemente informativi. Studi sull'effetto a lunga durata dei vaccini sono resi difficili dalle ancora limitate conoscenze sui meccanismi responsabili dell'induzione e del mantenimento della memoria immunologica, soprattutto nell'uomo. Ad esempio, non è ancora chiaro quanto a lungo un linfocita T o B possa sopravvivere, oppure quando un linfocita diventi una cellula-memoria.

### I DIVERSI TIPI DELLA MEMORIA IMMUNOLOGICA

La cellula T "incompetente" o "vergine", quando è stimolata per la prima volta dall'antigene e diventa cellula T "memoria", modifica la configurazione di alcune delle sue molecole di superficie. Ad esempio, cambia l'isoforma della fosfatasi CD45, divenendo da CD45RA positiva a CD45RO positiva. Le cellule memoria si distinguono in cellule della "memoria centrale" e cellule della "memoria effettrice". Le cellule della "memoria centrale" restano all'interno del linfonodo, si riconoscono per aver perso il marker CD45RA, ma esprimono sulla superficie un recettore per la chemochina MIP-3 $\beta$ , detto CCR7. Il linfocita della "memoria effettrice", ha invece perso entram-

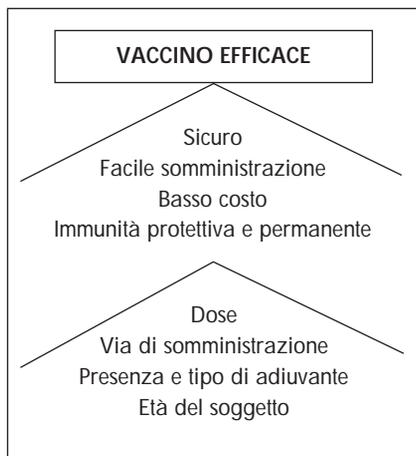


Figura 1. Fattori principali che influenzano l'efficacia di un vaccino.

bi i marker ed è quindi CD45RA negativo e CCR7 negativo<sup>1</sup>. Quest'ultimo è il linfocita con la vita più lunga, che non resta all'interno del linfonodo ma migra alla periferia. Infatti, il linfocita della "memoria effettrice" va nel sito dell'aggressione ogni volta che questa

si verifica, garantendo una risposta pronta, efficace, e naturalmente antigene-specifica.

I linfociti T "memoria", CD4+, sono in grado di mediare una doppia risposta effettrice: una risposta umorale (IgM se è una risposta primaria, IgG se è una risposta secondaria) e una risposta cellulare<sup>2,4</sup>. Ciò avviene in quanto nell'ambito dei linfociti T CD4+ "memoria" si possono distinguere i T helper di tipo 1 (Th1) e i T helper di tipo 2 (Th2) che producono citochine diverse con distinte funzioni (Figura 2). I Th1 producono soprattutto interleukina 2 (IL-2) e interferone-gamma (IFN- $\gamma$ ), e mediano la risposta cellulare tramite attivazione dei linfociti T citotossici CD8+, delle cellule natural killer, del killing macrofagico, tramite la produzione di monochine proinfiammatorie e l'aumento d'espressione degli antigeni HLA di classe II. I linfociti Th2 che producono soprattutto IL-4 e IL-5 mediano invece la risposta umorale. Essi agiscono sui linfociti B inducen-

doli a produrre IgM e IgG. Inoltre l'IL-4 è responsabile dello switch da IgG a IgE e l'IL-5 aumenta il numero degli eosinofili.

La differenziazione da cellula T "vergine" a cellula effettrice Th1 o Th2 è a sua volta influenzata dal tipo di citochine presenti nel microambiente durante la stimolazione antigenica e prodotte dalle cellule che presentano l'antigene<sup>3,5</sup>. Infatti, in presenza di IL-12 si ha un differenziamento preferenziale delle cellule Th1, mentre la presenza di IL-4 conduce verso la differenziazione di Th2. I linfociti Th1 e Th2 si controllano e si condizionano a vicenda attraverso meccanismi di "feed-back" negativo, mediato da citochine, al fine di produrre una risposta immune "equilibrata" ed efficace verso i diversi agenti patogeni.

Infatti, uno squilibrio tra i due tipi di risposta Th1 o Th2 può produrre patologia, e in particolare autoimmunità, se prevale la risposta Th1, o atopia se prevale quella Th2.

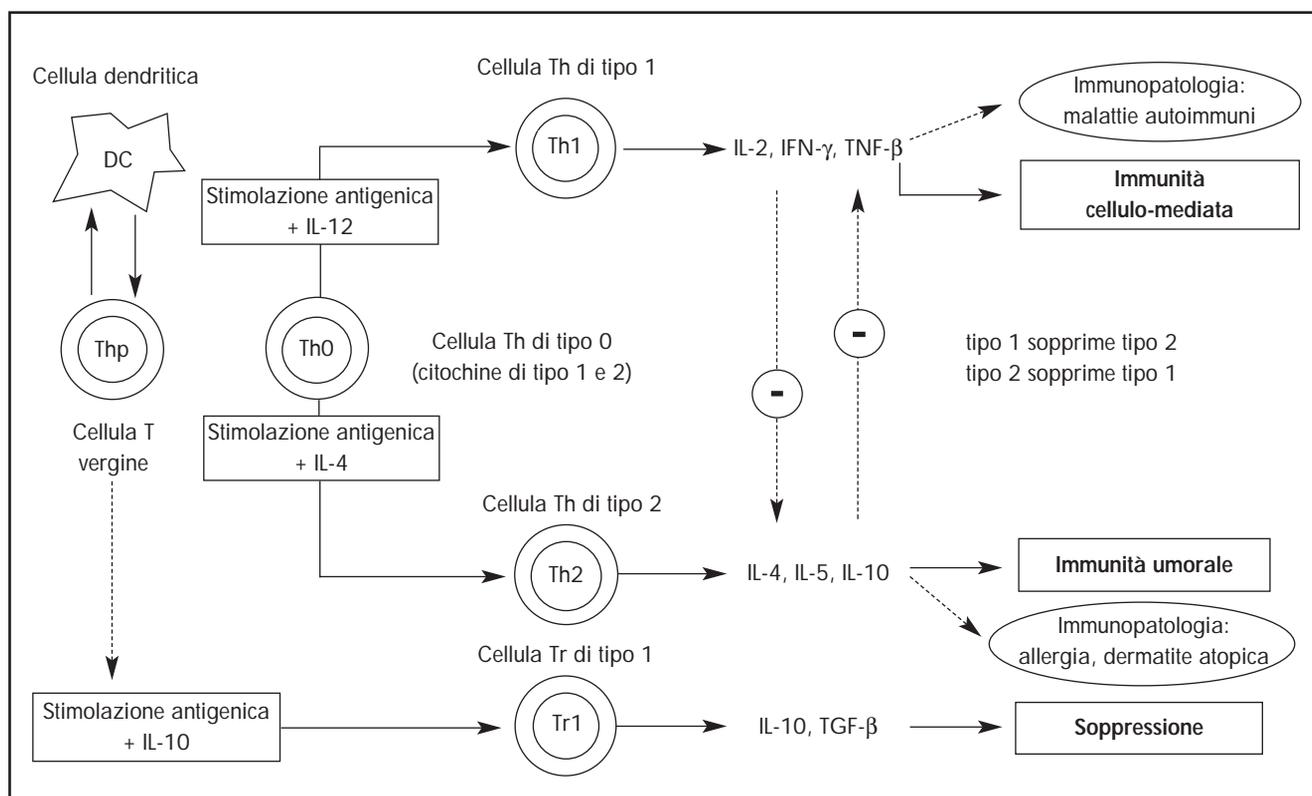


Figura 2. Regolazione delle risposte Th 1, Th 2, Tr 1.

## PER UNA RISPOSTA EQUILIBRATA: I LINFOCITI Tr1

Esiste, inoltre, un altro compartimento cellulare specificamente deputato alla regolazione delle risposte immuni, costituito dai linfociti T regolatori di tipo 1 (Tr1)<sup>6</sup>. Essi si differenziano in presenza di IL-10 e producono principalmente IL-10 e TGF- $\beta$ . Tramite tali citochine immunosoppressive, le cellule Tr1 sono in grado di sopprimere entrambe le risposte immuni Th1 e Th2, modulando eventuali squilibri responsabili di patologie autoimmuni o allergiche. In seguito a iperimmunizzazione queste cellule regolatrici diventano sempre più numerose. Di conseguenza, uno stimolo antigenico esagerato e soprattutto eccessivamente ripetuto, cronico, può determinare per lo più un effetto di tolleranza piuttosto che di protezione<sup>68</sup>. Tuttavia, un simile fenomeno avviene anche se la dose dell'antigene è troppo bassa e non arriva a produrre una memoria immunologica stabile. La dose d'antigene è dunque molto importante. Occorre specificare che ancora non si è a conoscenza di quale sia la dose veramente ottimale per ogni singolo antigene vaccinale, e questo quesito diventerà sempre più rilevante via via che l'utilizzo delle vaccinazioni si farà più frequente.

## LA VIA DI SOMMINISTRAZIONE E GLI ADIUVANTI

Anche la via di somministrazione è importante in quanto può condizionare il tipo di risposta immune provocata<sup>9</sup>. La somministrazione orale tende, generalmente, a produrre tolleranza, secondo quanto avviene, per esempio, per gli antigeni alimentari. Parallelamente, con un vaccino vivo per via orale è stimolata l'immunità mucosale, con produzione di IgA. La somministrazione orale determina quindi due effetti sinergici e apparentemente contrastanti, ma in equilibrio tra loro.

La presenza e la scelta dell'adiuvante hanno un effetto tutt'altro che marginale<sup>10</sup>. L'utilizzo dell'adiuvante di Freud stimola una risposta Th1; l'impiego di un sale di alluminio invece sti-

mola una risposta Th2. L'IL-6 favorisce la sintesi anticorpale, mentre l'IL-12 favorisce la risposta citotossica mediata dai linfociti T CD8+. Il GM-CSF viene usato per aumentare il passaggio dal linfocita T "memoria" CCR7 positivo al linfocita della memoria periferica CCR7 negativo.

## L'ETÀ PER VACCINARE

Infine, l'età è anche un fattore molto importante da considerare nella diversa risposta immune a un vaccino, in quanto l'assetto immunitario dell'individuo varia nelle diverse fasi della vita<sup>11-13</sup>. La tendenza attuale è quella di vaccinare sempre più presto; tuttavia più precocemente si vaccina, minore è la risposta immune. La risposta immune del neonato è molto particolare e molto diversa da quella del bambino di 3 anni. Nel neonato, e per gran parte del primo anno di vita, i linfociti T sono quasi tutti "vergini" CD45RA positivi, i linfociti T CD8+ sono in scarso numero e con una ridotta capacità citotossica; le cellule Th, specialmente le Th1, hanno una ridotta funzionalità, mentre si ha una relativa prevalenza di Th2, forse utile durante la vita intrauterina per garantire la tolleranza reciproca madre-feto. Di conseguenza, la vaccinazione di un neonato ad esempio con BCG, un vaccino che ha bisogno di una risposta efficace di tipo Th1 e mediata dai linfociti CD8+, indurrà una risposta immune non ottimale e probabilmente non così efficace come quella che si può ottenere vaccinando all'età di 3-4 anni.

Attualmente, le nostre conoscenze sono ancora limitate per quanto riguarda l'effetto a lungo termine della vaccinazione nei primi giorni e nei primissimi mesi di vita. Non è chiaro quanto queste vaccinazioni, effettuate in epoche precoci, possano influenzare non solo la risposta immune all'agente per il quale vacciniamo, ma anche ad altri antigeni, e quanto, addirittura, possano influenzare tutto il nostro assetto immunologico.

In conclusione, appare chiaro come le problematiche relative alla qualità,

alla scelta dei tempi e dei modi, e alla composizione del vaccino siano delicate e complesse. Pertanto, è fondamentale proseguire nella sperimentazione di base in vitro e in modelli pre-clinici per arrivare a scelte applicative sempre più appropriate.

## Bibliografia

1. Geginat J, Sallusto F, Lanzavecchia A. Cytokine-driven proliferation and differentiation of human naive, central memory, and effector memory CD4+ T cells. *J Exp Med* 2001; 194:1711.
2. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:138.
3. O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998;8:275.
4. Stavnezer J. Immunoglobulin class switching. *Curr Opin Immunol* 1996;8:199.
5. Tough DF, Sun S, Zhang X, Sprent J. Stimulation of naive and memory T cells by cytokines. *Immunol Rev* 1999;170:39.
6. Roncarolo MG, Bacchetta R, Bordignon C, et al. Type 1 T regulatory cells. *Immunol Rev* 2001;182:68.
7. Ramsay AJ, Kent SJ, Strugnell RA, Suhrbier A, Thomson SA, Ramshaw IA. Genetic vaccination strategies for enhanced cellular, humoral and mucosal immunity. *Immunol Rev* 1999;171:27.
8. Ward BJ, Griffin DE. Changes in cytokine production after measles virus vaccination: predominant production of IL-4 suggests induction of a Th2 response. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:171.
9. Czerkinsky C, Anjuere F, McGhee JR, George-Chandy A, Holmgren J, Kienny MP, Fujiyoshi K, Mestecky JF, Pierrefite-Carle V, Rask C, Sun JB. Mucosal immunity and tolerance: relevance to vaccine development. *Immunol Rev* 1999;170:197.
10. Arulanandam BP, Van Cleave VH, Metzger DW. IL-12 is a potent neonatal vaccine adjuvant. *Eur J Immunol* 1999;29:256.
11. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353:196.
12. Roncarolo MG, Vaccarino E, Saracco P, Miniero R, Madon E, Yssel H. Immunologic properties of cord blood. In: Broxmeyer H. *Cellular Characteristics of Cord Blood and Cord Blood Transplantation* ed. Bethesda MD: AABB Press, 1998.
13. Suen Y, Lee SM, Qian J, van de Ven C, Cairo MS. Dysregulation of lymphokine production in the neonate and its impact on neonatal cell mediated immunity. *Vaccine* 1998; 16:1369.

# Pertosse e vaccini combinati

GIORGIO BARTOLOZZI

Direttore Scientifico dell'Azienda Ospedaliera "Meyer", Firenze

**PERTUSSIS AND COMBINED VACCINES**  
(Medico e Bambino 21, 363-365, 2002)

## Key words

Combined vaccines, Pertussis, Hib, HBV

## Summary

Morbidity from pertussis has significantly diminished over the last few years as a consequence of immunisation. In 1997 there were no deaths due to pertussis, while in the 10 preceding years pertussis caused 47 deaths, 70% of them in children younger than 12 months. Coverage of pertussis immunisation is now satisfactory in Italy, while that for Hib is still low. 6-valent vaccines including diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Hib antigens may be useful to improve the coverage.

## PERTOSSE E VACCINI ACELLULARI

Negli ultimi tre anni la morbilità per pertosse è diminuita, a livelli mai raggiunti in precedenza: nel 1999 il quoziente di morbilità per 100.000 abitanti è stato del 7,01 (Figura 1). Questa riduzione nel numero di casi in Italia è dovuta essenzialmente alla maggior copertura vaccinale contro la pertosse, grazie all'uso dei vaccini acellulari, contenuti nei vaccini combinati. Pur non rientrando la vaccinazione contro la pertosse fra le vaccinazioni obbligatorie, essa sfrutta l'"effetto di trascina-mento" dei vaccini obbligatori, come quelli contro la difterite, il tetano, la polio e l'epatite B, contenuti nel vaccino combinato.

Nel 1997 (ultimo anno a disposizione ISTAT) su 3364 casi di pertosse non si è avuto nessun morto, e nel 1996 su 3578 casi notificati di pertosse c'è stato un solo decesso: una bambina nel primo anno di vita. Negli ultimi dieci anni sono morti 47 pazienti, di cui 32 nel primo anno (68,09%), 4 nel secondo (8,51%), 3 fra 3 e 59 anni (6,38%), e 8 in età superiore ai 60 anni (17,02%). Dei 47 morti il 66% erano di sesso femminile: è stato ipotizzato che il calibro inferiore delle vie aeree nei soggetti di sesso femminile possa essere il responsabile di questo fenomeno, che va contro il corrente comportamento delle altre malattie infettive, dove morbilità e mor-

talità sono più elevate per il sesso maschile.

Secondo i dati riportati dall'ISTAT non è possibile conoscere il mese di vita dei lattanti che sono andati incontro a morte nel primo anno di vita. Tuttavia una pubblicazione statunitense rileva che, su 23 soggetti morti negli anni 1992-1993, l'80% aveva un'età inferiore ai 6 mesi, a testimonianza del maggior rischio della pertosse legato alla minore età<sup>1</sup>.

La *Bordetella pertussis* è dotata di numerosi componenti, essenziali per l'adesione dell'agente all'epitelio delle vie

aeree (adesine, come la pertactina, l'emoagglutinina filamentosa e gli agglutinogeni 2 e 3 delle fimbrie) e per indurre nell'ospite il complesso quadro clinico e umorale della pertosse (tossina della pertosse) (Tabella I).

## VACCINI A 3 COMPONENTI

Dopo l'abbandono dei vaccini interi contro la pertosse, sulla scia dei risultati delle ricerche eseguite in Giappone, sono stati preparati diversi vaccini, chiamati "acellulari". I vaccini acellulari introdotti in commercio sono costituiti da uno o più antigeni raggruppati in vario modo fra loro (Tabella II): tutti contengono la tossina della pertosse; tutti sono stati combinati con le anatosine difterica e tetanica (vaccini a 3 componenti), rispettivamente indicati con le sigle DTPw (vaccino intero) e DTPa (vaccino acellulare).

## VACCINI A 6 COMPONENTI

La numerosità dei vaccini obbligatori raccomandati impone delle scelte di economia manageriale: ridurre il numero delle sedute e ridurre il numero delle iniezioni è diventata quasi una necessità.

I vaccini contro la difterite, il tetano e la pertosse sono stati dunque combina-

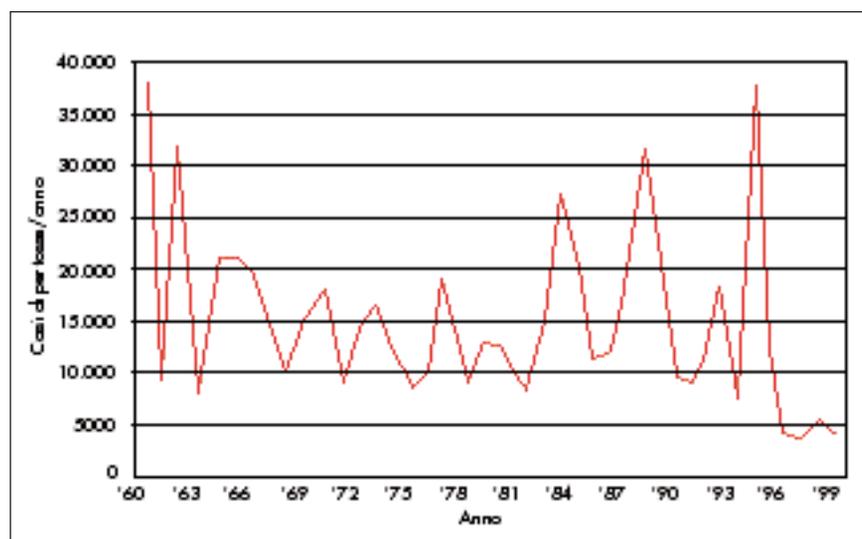


Figura 1. Casi di pertosse notificati in Italia per anno dal 1960 al 1999 (ISTAT).

## COMPONENTI CHIAVE DEL VACCINO CONTRO LA BORDETELLA PERTUSSIS

Componenti	Attività biologica
Tossina della pertosse	Linfocitosi, sensibilità, attivazione delle isole pancreatiche, forte risposta immunitaria
Pertactina	Aggancio all'epitelio respiratorio ciliato
Emoagglutinina filamentosa	Aggancio all'epitelio ciliato
Agglutinoeni 2 e 3 delle fimbrie	Aggancio all'epitelio ciliato

Tabella I. Antigeni della *Bordetella pertussis* importanti nella patogenesi della malattia.

## VACCINI ACELLULARI

Tipo di vaccino	Componenti
Monocomponenti	Tossina della pertosse
A due componenti	Tossina della pertosse e emoagglutinina filamentosa
A tre componenti	Tossina della pertosse, emoagglutinina filamentosa, pertactina
A cinque componenti	Tossina della pertosse, emoagglutinina filamentosa, pertactina, agglutinoeni 2 e 3 delle fimbrie

I vaccini acellulari sono costituiti da uno o più dei componenti chiave della *Bordetella pertussis*.

Tabella II. Composizione in antigeni dei vaccini acellulari in commercio.

ti in vario modo con altri vaccini, per cui esistono vaccini a quattro componenti, a cinque componenti e a sei componenti: DTPa + vaccino inattivato contro la polio (IPV) + vaccino contro il virus dell'epatite B (HBV) + vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* tipo b.

I vaccini a 6 componenti costituiscono un passo avanti di indubbio significato, coerentemente con una strategia di fondo che prevede di avere una popolazione multivaccinata, "blindata", contro le principali malattie infettive dell'infanzia. Questa prospettiva comporta, già nei tempi medi, un profondo cambiamento eco-immunologico, con una popolazione sieroprotetta con ridottissima circolazione degli agenti infettanti specifici.

Come tutti sanno sono, disponibili in Italia due vaccini esavalenti, rispettivamente prodotti dalla Aventis Pasteur MSD e dalla GlaxoSmithKline. I due vaccini non sono identici, e le loro differenze meritano un breve commento. Riguardano fondamentalmente tre aspetti: la confezione, la concentrazione antigenica e la qualità degli antigeni.

Il vaccino dell'Aventis Pasteur MSD

presenta il vantaggio della confezione in un'unica siringa pre-riempita di tutte le componenti, mentre in quello della GlaxoSmithKline la componente Hib viene aggiunta al momento dell'uso. La separazione in due componenti, come nel vaccino GlaxoSmithKline, è una scelta legata alla riduzione dell'effetto immunogeno dell'antigene Hib che l'associazione comporta; questo incon-

veniente ha comportato, per la Aventis Pasteur MSD, la scelta di un aumento del 20% della dose di Hib. Alla quarta dose, quella di richiamo, il livello anticorpale è eguale per i due vaccini<sup>2</sup>. Malgrado questo la Food and Drug Administration, negli Stati Uniti, non ha sinora approvato i vaccini combinati di questo tipo per le vaccinazioni primarie, ma solo per i richiami<sup>3</sup>. Va ricordato d'altra parte, per quanto riguarda l'Italia, che per la vaccinazione contro l'Hib sono previste soltanto tre dosi.

Il vaccino della GlaxoSmithKline contiene una dose maggiore di anatosina difterica (30 UI contro 20 UI) e di HBsAg (10 microgrammi contro 5 microgrammi). Sulla base della risposta anticorpale è possibile ritenere che queste differenze quantitative non incidano significativamente sull'efficacia. Infine, i due vaccini si differenziano per il fatto che il vaccino antipertossico della GlaxoSmithKline è trivalente; (contiene la tossina della pertosse (TP), l'emoagglutinina filamentosa (FHA) e la pertactina (PRN), mentre il vaccino Aventis Pasteur MSD contiene solo TP e FHA. Ora, dagli studi sinora pubblicati, risulta che i vaccini a più antigeni sono più efficaci di quelli a meno antigeni (5 è meglio di 3; 3 è meglio di 2; 2 è meglio di 1)<sup>4</sup>, e inoltre che i più coinvolti nelle difese contro la *Bordetella* sono gli anticorpi TP, PNR e gli agglutinoeni 2 e 3 delle fimbrie, mentre manca una chiara correlazione tra i livelli di anticorpi anti-FHA e protezione nei ri-

## L'EPIDEMIA OLANDESE DEGLI ANNI 1996-1997

In Olanda, fra il 1996 e il 1997, si verificarono circa 7000 casi di pertosse in una popolazione vaccinata con vaccino intero, con una copertura superiore al 94%. Dalle ricerche batteriologiche risultò che la malattia era presente in oltre l'80% dei vaccinati. Nei ceppi di *Bordetella* vennero ritrovate 3 mutazioni per la pertactina e 3 mutazioni per la tossina della pertosse<sup>11</sup>.

Il 90% dei ceppi isolati corrispondeva a queste varianti, dimostrando in modo inequivocabile che il mancato effetto vaccinante della pertactina era sufficiente per permettere l'insorgenza della pertosse, pur in presenza di un'attività immunizzante normale della tossina della pertosse.

È probabile che, per l'effetto immunizzante della vaccinazione, sia avvenuta una selezione di ceppi, antigenicamente diversi da quelli presenti nel vaccino (pressione immunologica) con una conseguente epidemia di pertosse. Ne deriva che è necessario ricorrere al controllo continuo dei ceppi in circolazione, per essere pronti a modificare i componenti del vaccino.

guardi della malattia<sup>5-10</sup>. L'importanza degli anticorpi anti-PNR, e in generale della presenza di più componenti nei vaccini, è documentata da quanto è avvenuto in Olanda negli anni '96-97: sono state sufficienti mutazioni nel gene della PNR o in quello della TP per consentire la comparsa della pertosse nei bambini vaccinati.

Va detto, comunque, che i fattori che influenzano l'efficacia di un vaccino contro la pertosse sono molteplici, a cominciare dall'età delle diverse dosi della vaccinazione primaria, dal numero delle dosi ricevute nel primo anno di vita, dall'intervallo tra le dosi e, non da ultimo, dal tasso della copertura vaccinale dell'intera popolazione. In sostanza, quindi, le differenze tra un vaccino e l'altro esistono, ma non sono come tra il bianco e il nero, ma come tra diverse tonalità di grigio.

## Bibliografia

1. Wortis N, Strebel PM, Wharton M, et al. Pertussis death: report of 23 cases in the United States. *Pediatrics* 1996;97:607-12.
2. Eskola J, Ward J, Dagan R, et al. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet* 1999; 354: 2063-8.
3. Edwards KM, Decker MD. Combination vaccines. *Infect Dis Clin N Am* 2001;15:209-30.
4. Edwards KM, Decker MD, Mortimer EA. Pertussis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccine*. 3° ed. Philadelphia-Londra: WB Saunders, 1999:293-344.
5. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, Stehr K. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998;16:1901-6.
6. Cherry JD, Olin P. The science and the fiction of pertussis vaccine. *Pediatrics* 1999;104: 1381-3.
7. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1907-16.
8. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, et al. Randomised controlled trial of two component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569-77.
9. Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, et al. How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis* 2000;33(suppl. 4): S288-91.
10. Tinnion ON. Acellular vaccine for preventing whooping cough in children. *The Cochrane Library* 2001;2:CD001478.
11. de Melker HE, Conyn van Spaendonck MAE, Rumle HC. Pertussis in Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis* 2000;3:348-57.

## L'epidemia di morbillo in Campania: che cosa possiamo imparare

MARTA CIOFI DEGLI ATTI E STEFANIA SALMASO<sup>1</sup> (per il Gruppo di Coordinamento SPES), RENATO PIZZUTI<sup>2</sup>, CRESCENZO BOVE<sup>3</sup>, DOMENICO PROTANO<sup>3</sup>, ANGELO D'ARGENZIO<sup>4</sup>, MARIA LUGIA TRABUCCO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Reparto Malattie Infettive, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità

<sup>2</sup>Agenzia Regionale Servizi Sanitari, Regione Campania

<sup>3</sup>Servizio di Epidemiologia e Prevenzione, ASL Caserta 1

<sup>4</sup>Servizio di Epidemiologia e Prevenzione, ASL Caserta 2

### LESSONS FROM THE MEASLES EPIDEMIC IN CAMPANIA

(*Medico e Bambino* 21, 365-368, 2002)

#### Key words

Measles, Epidemic, Immunisation coverage

#### Summary

The Authors analyse the current measles epidemic in the Region of Campania, Italy, where the immunisation coverage for measles is 60%. The epidemic shows the typical pattern of intermediate immunisation coverage, with a shift of cases towards older ages. 17.000 cases were reported and there were 368 hospital admissions, 13 cases of encephalitis and 3 deaths. A coverage of at least 95% must be achieved countrywide to prevent the occurrence of new epidemics.

La regione europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito come obiettivo l'eliminazione del morbillo entro il 2007 e la sua certificazione entro il 2010.

### COPERTURA VACCINALE E NOTIFICHE DI MORBILLO

In Italia la vaccinazione antimorbillo è raccomandata dal 1976, e l'attuale obiettivo del Ministero della Salute è vaccinare almeno il 95% dei bambini entro i due anni di età. Tuttavia, fino alla metà degli anni Novanta la copertura vaccinale non superava il 60%, e nel 2000 era del 70% (Ministero della Salute; [http://www.sanita.it/malinf/CertVacc/cop\\_vacc/cop\\_vacc.htm](http://www.sanita.it/malinf/CertVacc/cop_vacc/cop_vacc.htm)). Inoltre la situazione italiana è caratterizzata da un'estrema disomogeneità regionale delle coperture vaccinali: accanto a regioni, soprattutto del Nord-Est, in cui viene vaccinato il 90% dei bambini, ve ne sono altre, soprattutto al Sud, in cui

questa percentuale non supera il 60%.

Riguardo all'andamento del morbillo, negli anni Sessanta, immediatamente precedenti all'introduzione della vaccinazione, venivano notificati in media 74.000 casi per anno, corrispondenti a un'incidenza di circa 150 casi per 100.000 abitanti. Dall'introduzione della vaccinazione il numero di casi notificati è progressivamente diminuito, con un'incidenza media di 81 casi per 100.000 negli anni Ottanta e di 41 casi per 100.000 negli anni Novanta.

L'ultimo anno epidemico è stato il 1997, con 41.000 notifiche, il 95% delle quali nella fascia di età 0-14 anni. In particolare, nel 1997, l'incidenza stimata in questa fascia di età è stata di 473 casi per 100.000. Nel 1998 le notifiche sono bruscamente diminuite a 4000, e da allora sono andate ulteriormente diminuendo. Nel 2000 l'incidenza stimata nei bambini fino a 14 anni di età è stata di 15 casi per 100.000; sono stati quindi raggiunti sia il minimo storico del numero di notifiche annuali sia la durata

massima del periodo interepidemico, che in precedenza non aveva mai superato i 3 anni.

Sebbene la notifica sia obbligatoria, è noto che i casi di morbillo spesso non vengono segnalati, e che la sottotifica è maggiore al Sud rispetto al Nord del Paese. Per effetto di questo fenomeno, dalle notifiche obbligatorie emerge che il morbillo è paradossalmente meno frequente al Sud, dove la copertura vaccinale è più bassa che non al Nord, dove le coperture vaccinali sono più elevate<sup>2</sup>.

Per monitorare in modo accurato e tempestivo l'andamento del morbillo e di altre malattie prevenibili da vaccino, nel gennaio 2000 è stata attivata la rete SPES, un sistema di sorveglianza sentinella basato sui pediatri di libera scelta<sup>3</sup>. I pediatri partecipanti segnalano i casi su base mensile e, come nel sistema di notifica obbligatoria, la definizione di caso è esclusivamente clinica. La popolazione in sorveglianza include i bambini tra 0 e 14 anni assistiti dai partecipanti, e nel 2000 corrispondeva al 4% circa della popolazione nazionale della stessa fascia di età. I risultati vengono pubblicati mensilmente su sito web ([www.spes.iss.it](http://www.spes.iss.it)); un'analisi effettuata sui dati del 2000 ha mostrato come la sensibilità di SPES nella segnalazione dei casi di morbillo sia sovrapponibile alle notifiche obbligatorie al Nord, 3 volte maggiore al Centro e 22 volte maggiore al Sud<sup>4</sup>.

Dai dati SPES emerge che nel 2000 l'incidenza mensile del morbillo non ha mai superato i 15 casi per 100.000, mentre nel 2001 non ha mai superato i 5 casi per 100.000. Nei primi due mesi del 2002, tuttavia, l'incidenza è aumentata rapidamente, superando a febbraio i 20 casi per 100.000. Sia a gennaio che a febbraio la regione più colpita è stata la Campania, dove a febbraio è stata osservata un'incidenza di 123 casi per 100.000.

Visto l'aumento di incidenza, e data l'elevata percentuale di bambini non vaccinati per il morbillo e quindi suscettibili all'infezione, era altamente probabile che ci trovassimo all'inizio di un'epidemia di vaste dimensioni. Per questo, all'inizio dello scorso aprile è stata inviata un'allerta sia alle autorità

sanitarie regionali della Campania che a Eurosurveillance Weekly, il bollettino settimanale europeo dedicato alle malattie infettive<sup>5</sup>.

La previsione che si stesse per verificare un'epidemia si è purtroppo rivelata corretta. Nei mesi successivi infatti i dati di SPES hanno mostrato che l'incidenza del morbillo ha continuato ad aumentare, soprattutto in Campania. Nel mese di aprile è stata quindi avviata un'indagine mirata a stimare il numero di casi di malattia verificatisi nella regione, e a verificare sia il numero di ricoveri che le complicanze.

I risultati preliminari di questa indagine sono illustrati nelle sezioni che seguono.

## L'EPIDEMIA DEL 2002 ATTRAVERSO I DATI DI SPES

Nei primi quattro mesi del 2002 hanno partecipato a SPES in media 50 pediatri ogni mese, rappresentativi di circa 41.000 bambini tra 0 e 14 anni (cioè il 4% della popolazione regionale della stessa fascia di età). Tra gennaio e aprile il numero dei casi di morbillo segnalati è andato progressivamente aumentando; in totale sono stati segnalati 662 casi, rispetto ai 18 segnalati nei due anni precedenti (cioè tra gennaio 2000 e dicembre 2001). In questi quattro mesi l'incidenza è quindi stata di 1600 casi ogni 100.000 bambini fino a 14 anni di età, pari a una stima di circa 17.000 casi di morbillo verificatisi nella popolazione pediatrica della Campania.

L'incidenza maggiore è stata osservata nei bambini in età scolare (*Tabella I*), immediatamente seguiti dai ragazzi più grandi, tra 10 e 14 anni. Si so-

no verificati casi anche nel primo anno di vita, anche se questa fascia di età è stata la meno colpita. Essendo SPES un sistema di sorveglianza limitato all'età pediatrica, non abbiamo informazioni sui ragazzi più grandi e sugli adulti, ma sappiamo dai dati dei ricoveri che vi sono stati casi anche in questi gruppi di età.

La distribuzione per provincia dei pediatri partecipanti a SPES, dei loro assistiti e del numero di casi di morbillo è riportata in *Tabella II*. Nella stessa tabella è riportata anche la copertura vaccinale per il morbillo per i nati del 1998, stimata nel 2000-2001 nel corso di un'indagine campionaria condotta dai Servizi di Epidemiologia e Prevenzione delle ASL regionali, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità<sup>6</sup>. I dati presentati in tabella sono stati rielaborati per provincia. Come si vede, la distribuzione sul territorio riflette perfettamente le coperture vaccinali: il morbillo ha colpito soprattutto le province di Caserta e Napoli, seguite dalla provincia di Salerno; l'incidenza nella provincia di Benevento è nettamente inferiore, mentre ad Avellino non sono stati segnalati casi. Va però segnalato che nella provincia di Avellino partecipano a SPES solo due pediatri, quindi il campione di bambini in sorveglianza può non essere rappresentativo.

## COMPLICANZE E RICOVERI

L'analisi dei ricoveri è stata effettuata nei principali ospedali regionali che hanno reparti di malattie infettive (Ospedale Cotugno di Napoli; Ospedali di Caserta, Benevento, Avellino e Salerno), ed è aggiornata al 5 giugno 2002. Nei primi 5 mesi dell'anno sono

INCIDENZA DEI CASI DI MORBILLO PER ETÀ

Età	N. bambini assistiti	N. casi segnalati*	Incidenza per 100.000
< 1 anno	4162	19	456
1-4 anni	13.181	168	1275
5-9 anni	16.280	297	1824
10-14 anni	13.013	175	1345

\*L'analisi è limitata ai casi e agli assistiti per cui è nota l'età.

Tabella I

## INCIDENZA DEI CASI DI MORBILLO E COPERTURA VACCINALE PER PROVINCIA

Provincia	Copertura vaccinale nati 1998	Numero pediatri SPES	Numero bambini assistiti	Numero casi segnalati	Incidenza per 100.000
Avellino	70%	2	1489	0	0
Benevento	84%	24	18.809	15	80
Caserta	61%	4	4117	202	4906
Napoli	63%	11	9158	409	4466
Salerno	67%	9	7781	36	463
<b>Totale</b>	<b>65%</b>	<b>50</b>	<b>41.354</b>	<b>662</b>	<b>1601</b>

Dati SPES nella Regione Campania, gennaio-aprile 2002

Tabella II

state ricoverate per morbillo 368 persone. Di queste, 63 hanno avuto complicanze polmonari, 13 un'encefalite e 3 sono deceduti. I tre decessi si sono verificati tutti in bambini, rispettivamente di 6 mesi, 4 e 10 anni.

La maggioranza dei ricoveri (258/368) è stata effettuata al Cotugno, il più grande ospedale per malattie infettive dell'Italia meridionale. L'analisi dei dati di questo ospedale mostra che i ricoverati avevano un'età compresa tra 15 giorni e 68 anni, con il 17% dei ricoveri oltre i 14 anni di età. L'andamento per mese dei ricoveri mostra che il picco è stato raggiunto ad aprile, anche se i dati di maggio sono ancora parziali e non possono essere considerati conclusivi.

### E NELLE ALTRE REGIONI?

L'incidenza nelle altre regioni è stata nettamente inferiore a quanto osservato in Campania, ma il morbillo è molto contagioso, e in questi mesi anche le aree con coperture vaccinali più elevate hanno avuto dei casi, che spesso hanno contratto l'infezione in occasione di viaggi in zone ad alta incidenza. In Veneto, ad esempio, un ragazzo di venti anni non vaccinato (nonostante fosse stato attivamente chiamato più volte dalla ASL per la vaccinazione) è stato in coma più di una settimana per un'encefalite da morbillo.

### CHE COSA FARE ADESSO

Nel mese di maggio la Regione Campania ha raccomandato di: a) intensificare l'offerta attiva della vaccina-

zione antimorbillo agli esposti in ambiente familiare e scolastico; b) effettuare la vaccinazione a partire dai 6 mesi di vita, rivaccinando dopo l'anno i bambini vaccinati tra 6 e 12 mesi; c) offrire la vaccinazione a tutti gli individui non vaccinati e con anamnesi negativa per morbillo. L'offerta della vaccinazione verrà effettuata sia per chiamata attiva che in occasione di altri accessi ai servizi vaccinali. Inoltre i Servizi di Epidemiologia e Prevenzione della Provincia di Caserta stanno conducendo un'indagine per descrivere accuratamente l'epidemia e confermare con esami di laboratorio alcuni casi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda infatti che in corso di epidemia venga isolato in 5-10 pazienti il virus del morbillo, in modo da sequenziarne il genoma e risalire alla sua provenienza geografica. La ricerca del virus viene eseguita dall'Istituto Superiore di Sanità, su campioni di urine raccolti entro 7 giorni dall'esordio dell'esantema.

Vista l'elevata circolazione del morbillo, è cruciale che tutte le regioni, le ASL e i pediatri intensifichino la sorveglianza dei casi e attuino tempestivamente le misure di controllo.

### CHE COSA ABBIAMO IMPARATO

Crediamo che l'epidemia del 2002 ci inviti ad almeno quattro considerazioni.

**1.** Innanzitutto le malattie infettive possono ancora rappresentare in Italia un serio problema di Sanità Pubblica. Nonostante tre decessi per morbillo possano sembrare pochi rispetto ad altre cause di morte, come i tumori o gli incidenti automobilistici, stiamo parlan-

do di morti che colpiscono l'età pediatrica e che è estremamente facile prevenire. Infatti, mentre la prevenzione dei tumori o degli incidenti di macchina è basata soprattutto sull'adozione di determinati stili di vita, da adottare giorno per giorno (non fumare, portare i bambini in macchina usando i seggiolini e mettere le cinture di sicurezza), per prevenire il morbillo e le sue complicanze basta vaccinarsi.

**2.** L'epidemia di morbillo in Campania ha le caratteristiche classiche di un'epidemia in una popolazione a copertura vaccinale intermedia, cioè non tanto bassa da non interferire con l'epidemiologia del morbillo, ma non abbastanza elevata da interrompere la circolazione della malattia. Infatti, in questa regione l'ultima epidemia di morbillo si era verificata nel 1996, l'intervallo interepidemico è stato quindi molto più lungo di quanto osservato in assenza di vaccinazione (6 anni, rispetto a 3). Per effetto dell'allungamento interepidemico l'età di incidenza di malattia si è spostata in avanti, e il morbillo ha colpito non solo bambini, ma anche ragazzi e adulti. La situazione della Campania non è unica in Italia, perché vi sono altre regioni con livelli simili di copertura vaccinale. La chiave per prevenire epidemie di questo tipo è prevenire l'accumulo di suscettibili in tutte le fasce di età, in tempi più rapidi possibili. È quindi assolutamente necessario un forte impegno sia politico che tecnico, che garantisca in tutte le regioni il raggiungimento di coperture vaccinali pari o superiori al 95% entro i due anni. È inoltre indispensabile vaccinare anche i bambini e ragazzi non vaccinati in precedenza e, quando si

sono raggiunti livelli di copertura elevati entro i due anni, prevedere l'offerta di una seconda dose di routine. La seconda dose di vaccino antimorbillo, infatti, non serve a prolungare nel tempo la protezione conferita dalla vaccinazione, ma a proteggere quei pochi bambini (meno del 5%) non protetti dalla prima dose.

**3.** L'epidemia in Campania è interamente attribuibile alla scarsa copertura

## MESSAGGI CHIAVE

□ A differenza che per le vaccinazioni obbligatorie e per la pertosse (quest'ultima ancora da migliorare) la copertura vaccinale per il morbillo, in Italia, è lontana dall'essere soddisfacente e quella per l'emofilo è del tutto sporadica.

□ La regione più scoperta è la Campania, in questo momento sede di un'epidemia importante, dalla quale si possono ricavare interessanti deduzioni. Per ogni copertura incompleta si accumula negli anni un numero di persone non immunizzate destinate ad essere oggetto di epidemia in età adulta.

□ Non basta quindi decidere di "coprire quanto più si può". Ogni malattia e ogni vaccino richiedono delle strategie specifiche che vanno studiate mediante simulazioni computerizzate e sulla scorta degli "esperimenti naturali".

□ In questa strategia più sottile, che deve sostituire quelle grossolane sinora seguite, anche le scelte tecniche dei diversi preparati vaccinali devono essere meditate sulla scorta dei risultati delle ricerche sperimentali e della letteratura. La devolution sanitaria non facilita la qualità delle scelte.

□ Il mondo della memoria immunologica è conosciuto sempre più intimamente. Questo non semplifica le scelte e richiede studi tanto più accurati quanto più la società decide di abbandonare il modello dell'immunità naturale, rinforzata da continui richiami naturali, per il modello dell'immunità artificiale indotta dal vaccino.

□ L'età della vaccinazione, la percentuale dei soggetti immuni e non immuni, la quantità dell'antigene, il tipo e la quantità degli adiuvanti, l'effetto reciproco dei componenti vaccinali, la durata della memoria immunologica meritano un approfondimento caso per caso.

vaccinale. Le ragioni di questa bassa copertura vaccinale sono varie. Si va infatti dalla convinzione di alcuni pediatri che il morbillo non sia una malattia grave e "vada fatta" (opinione ancora diffusa e testimoniata dai colloqui telefonici che abbiamo avuto personalmente con alcuni colleghi), alle difficoltà organizzative dei servizi, aggravate durante l'epidemia dalle difficoltà logistiche a migliorare l'offerta delle vaccinazioni in condizioni di emergenza. Dobbiamo inoltre ricordare che controllare un'epidemia di morbillo già in corso è estremamente difficile. Si stima infatti che, data l'elevata contagiosità di questa malattia, una campagna vaccinale di massa sia efficace solo se intrapresa entro un mese circa dall'inizio dell'epidemia<sup>7</sup>. Di solito, invece, le risorse per intervenire sono disponibili solo quando l'epidemia ha già raggiunto il suo apice, e si sta esaurendo per suo conto. Gli unici che crediamo assolutamente innocenti sono i genitori, troppo spesso chiamati in causa per le mancate vaccinazioni. L'esperienza di altri vaccini, come quello contro la pertosse, nonché il lavoro svolto in molte aree, dimostra che, se l'offerta delle vaccinazioni è gratuita, su chiamata attiva e accompagnata da un'informazione chiara, i rifiuti sono pochissimi. Questi rifiuti, infatti, sono per lo più motivati da profonde convinzioni personali, e non interessano più del 5% delle famiglie. L'altro punto fondamentale è che il successo delle strategie vaccinali è sempre un successo di squadra. Infatti è possibile raggiungere dei risultati solo se i pediatri e gli operatori dei servizi vaccinali condividono obiettivi e metodi dell'offerta delle vaccinazioni, e alle famiglie non arrivano messaggi contraddittori.

**4.** Infine, vogliamo sottolineare l'efficienza di SPES nell'evidenziare l'epidemia. Il confronto con le notifiche obbligatorie ha mostrato come questo sistema sentinella sia più esaustivo e, almeno a livello nazionale, assai più tempestivo. SPES ha quindi molti vantaggi, ma, come tutti i sistemi di sorveglianza, anche dei limiti. La popolazione seguita è solo una parte di quella del Paese, e probabilmente la "migliore", perché i pediatri di SPES sono probabilmente i

più sensibili alle vaccinazioni e quindi seguono i bambini a minor rischio. Inoltre, nelle aree dove la frequenza di morbillo è bassa, è possibile che SPES non riesca a identificare i casi, visto che osserva solo un campione di popolazione. I risultati di SPES devono rappresentare una spinta a migliorare il sistema di notifica, soprattutto laddove questo è più carente, ma non possono sostituirlo. Tanto più il morbillo diventerà raro, tanto più dovremo essere in grado di identificare ogni singolo caso; anche un singolo caso infatti costituisce un'occasione per verificare lo stato vaccinale dei contatti (per esempio i familiari, o i compagni di scuola) e vaccinare chi è ancora suscettibile. Come per l'offerta delle vaccinazioni, anche questa attività di sorveglianza richiede la collaborazione di tutti, soprattutto tra pediatri e servizi territoriali di prevenzione.

*Il Gruppo di Coordinamento SPES è composto da: Raffaele Arigliani; Antonino Bella; Guido Brusoni; Giampiero Chiamenti; Vincenzo Calia; Patrizia Carbonari; Stefano Del Torso; Michele Gangemi; Milena Lo Giudice; Vitalia Murgia; Silvana Parrocini; Alberto Eugenio Tozzi; Giovanni Vitali Rosati.*

## Bibliografia

1. Salmaso S, Rota MC, Ciofi degli Atti ML, Tozzi AE, Kreidl P, and the ICONA Study Group. Infant immunization coverage in Italy by cluster survey estimates. WHO Bull 1999; 77(10):843-51.
2. Salmaso S, Gabutti G, Rota MC, Giordano C, Penna C, Mandolini D, Crovari P, and the Serological Study Group. Pattern of susceptibility to measles in Italy. Bulletin of the World Health Organization 2000;78(8):950-5.
3. Ciofi degli Atti ML, per il Gruppo di Coordinamento SPES. Sorveglianza pediatrica sentinella: i risultati del 2000. BEN, Notiziario ISS 2001;14.
4. Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Bella A, Arigliani R, Gangemi M, Brusoni G, Tozzi AE, and the SPES-Study Group. Paediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy. Pediatric Infectious Disease Journal 2002, in corso di stampa.
5. Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Measles increase in Italy. Eurosurveillance Weekly 2002, Vol 6;issue 14.
6. Bove C, Caiazzo AL, Castiello R, et al. Studio sulle coperture vaccinali dell'infanzia nella regione Campania. BEN, Marzo 2002.
7. World Health Organization. WHO Guidelines for Epidemic Preparedness and Response to Measles Outbreaks. 1999, WHO/CDS/CSR/ISR/99.1.