

REAZIONI AVVERSE LIEVI E GRAVI (RARE) AI VACCINI: UNA REVISIONE

GIORGIO BARTOLOZZI

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

ADVERSE VACCINE REACTIONS
(M&B 10, 643-647, 1997)

Key words

Vaccine, Adverse reactions

Summary

Adverse reactions to vaccine vary from trivial to severe. Mild reactions include systemic symptoms (fever after DTP vaccine or rash after live measles vaccine) or local florigosis after DTP. Sterile abscesses may occur after immunization with a variety of killed vaccines and may be caused by the inadvertent subcutaneous administration of a vaccine intended for intramuscular use. Rare, serious consequences of vaccine use that result in severe sequelae or death can also occur unpredictably. Examples are paralytic polio after live polio vaccine or hypersensitivity reactions to vaccine components such as bovine or suine collagen, neomycine, mercury. Egg allergy does not represent a contraindication to vaccines containing egg proteins. Health professionals should know the specific reactions that may be associated with the administration of the most commonly used vaccines.

Lo scopo della vaccinazione è quello di proteggere il maggior numero possibile di persone dalle malattie, prevenibili con i vaccini, rendendo il meno frequente possibile l'insorgenza di effetti collaterali. Sebbene i vaccini abbiano eliminato completamente il vaiolo dalla faccia della Terra, la polio dall'emisfero occidentale, e abbiano ridotto la morbilità e la mortalità di molte malattie infettive, bisogna riconoscere che essi causano sia effetti collaterali lievi che reazioni gravi, eccezionalmente letali.

Mentre per un farmaco "salvavita" eventuali effetti collaterali gravi sono sopportabili, essi non sono più tollerabili dopo l'uso di un vaccino, la cui finalità è di tipo precipuamente preventivo. Ne consegue che gli effetti collaterali, come incidenza e come gravità, vanno sempre considerati nella valutazione del rapporto costi/benefici.

Durante il periodo immediatamente successivo all'introduzione di una nuova vaccinazione, l'incidenza degli effetti collaterali può essere difficilmente valutata: è solo con l'estensione dell'uso all'intera popolazione e per molti anni che potremo avere la giusta dimensione del problema, specialmente per quanto riguarda le reazioni gravi e rare. Accade con i vaccini quello che succede normalmente con l'introduzione nella pratica di un nuovo farmaco: sono necessari anni, almeno cinque, per poter conosce-

re bene la sua tollerabilità. Il Ministero della Sanità ha emanato in proposito, anni fa, una Circolare (n. 41 del 25 giugno 1979) per la notifica delle reazioni collaterali, spiacevoli, lievi e gravi, ai vaccini. In essa è riportato un concetto fondamentale: «La tempestività della notifica è essenziale per l'adozione di eventuali provvedimenti, perché, unita ad altre segnalazioni, possa essere di guida per l'identificazione di una reazione contraria, magari non precedentemente segnalata».

Va a questo punto ricordato che la riluttanza dei genitori ad accettare le vaccinazioni per i propri figli risiede principalmente nel timore che, con la vaccinazione, possano insorgere complicazioni. Purtroppo, per le stesse ragioni, anche alcuni medici, e anche alcuni pediatri, sono riluttanti a propagandare le vaccinazioni o sono addirittura contrari alle pratiche vaccinali.

Gli effetti successivi alla somministrazione di un vaccino possono essere suddivisi in effetti desiderabili (immunogenicità, efficacia nell'impedire l'infezione e la malattia) e in effetti collaterali (altrimenti detti effetti collaterali spiacevoli, reazioni avverse o contrarie, e così via). Questi ultimi possono essere suddivisi in "lievi e di poco conto" e in "gravi e pericolosi", fino alla morte (Tabella I).

È tuttavia da tener presente che l'insorgenza di sintomi clinici dopo la som-

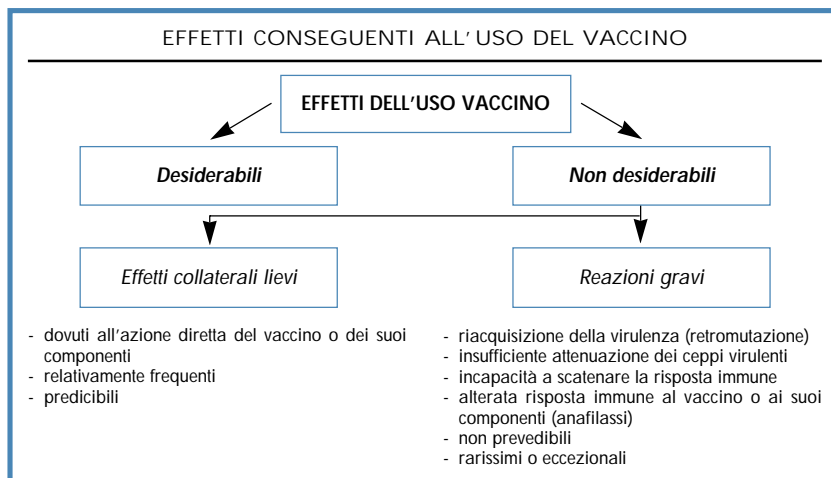


Tabella I

ministrato di un vaccino non significa necessariamente che l'origine di questi sia sempre da attribuire al vaccino. I primi due anni di vita, che corrispondono al periodo durante il quale vengono iniziate tutte le vaccinazioni, corrispondono a un'età in cui con grande frequenza si verificano alcune situazioni cliniche, come la diarrea acuta, le convulsioni febbrili e gli episodi infettivi, febbrili in genere.

Perché l'associazione fra vaccinazione e sintomi clinici risulti abbastanza sospetta, è necessario che essa compaia entro un determinato periodo di tempo (detto "tempo massimo") e che, almeno per i vaccini costituiti da virus vivi attenuati, venga isolato il ceppo vaccinale dal paziente. Per esempio, per poter ipotizzare una situazione di causa/effetto non è sufficiente infatti ritrovare il Poliovirus attenuato del vaccino nelle feci di un paziente che abbia presentato una polio paralitica post-vaccinale, ma è necessario reperirlo nel liquor o nel cervello.

In effetti, una reazione grave può essere anche dovuta a sostanze diverse dagli antigeni specifici del vaccino, presenti comunque nella preparazione: ormai in letteratura sono numerosi i casi di shock anafilattico, legato alla gelatina o agli antibiotici (neomicina, kanamicina, streptomina), mentre effetti collaterali meno gravi sono attribuiti ai conservanti, agli adiuvanti o ad altri componenti del terreno di coltura. In particolare il thimerosal (un conservante contenente mercurio), pur essendo in grado di indurre reazioni tipo ipersensibilità ritardata, solo eccezionalmente determina effetti collaterali gravi (vedi *Medico e*

Bambino 15, 115-6, 1996). È stato descritto anche un caso di shock anafilattico al lattice, presente all'esterno delle fiale, con il quale l'ago era entrato fortuitamente in contatto.

Un metodo ottimo per dimostrare l'associazione fra un evento clinico negativo con la somministrazione di un vaccino specifico è offerto dalla raccolta dei dati epidemiologici: una più alta incidenza di un particolare evento patologico fra i soggetti che hanno ricevuto un vaccino specifico, in confronto al restante della popolazione di età analoga e nella stessa sede geografica, suggerisce una relazione precisa. L'incidenza di una sofferenza meningea fra i vaccinati contro la parotite in diverse contee del Regno Unito ha permesso di trovare un collegamento fra la somministrazione di un nuovo ceppo di virus attenuato (Urabe AM/9) contro la parotite e l'irritazione meningea. Vale come esempio anche quanto è avvenuto negli Stati Uniti una ventina di anni fa quando, dopo la vaccinazione contro l'influenza che utilizzava un ceppo di origine suina A (New Jersey 1976), comparvero una quarantina di casi di sindrome di Guillain-Barré, contro un numero limitatissimo nella popolazione non vaccinata.

Effetti collaterali lievi

Nelle fasi preparatorie all'introduzione in commercio del vaccino, esso viene usato in un numero relativamente basso di soggetti (qualche centinaio); perciò in questa fase vengono soprattutto riscontrati gli effetti collaterali lievi e frequenti. Come già detto, il rilievo del-

le reazioni gravi e rare è possibile solo quando l'uso del vaccino venga esteso a milioni di soggetti.

Le *reazioni locali* lievi più tipiche insorgono a distanza di 12-48 ore dall'inoculazione e sono rappresentate da lieve dolore, tumefazione e infiltrazione in sede di inoculazione, e impotenza funzionale. L'evoluzione è senz'altro favorevole, perché la sintomatologia scompare in 1-2 giorni. Poiché la loro comparsa è legata direttamente al vaccino, o ad alcuni componenti della preparazione (adiuvante), esse avvengono di frequente, sono prevedibili, ma non sono prevenibili.

Le *reazioni generali* lievi sono diverse da un vaccino all'altro, e sono fra loro associate nei modi più vari. Febbre non superiore a 39 °C, cefalea, anoressia, vomito, diarrea o stipsi fanno parte delle reazioni generali; anche la comparsa di un esantema dopo la vaccinazione contro il morbillo e di una tumefazione della linfoghiandola regionale va compresa fra le manifestazioni lievi, che possono comparire a breve distanza (qualche ora) dalla vaccinazione, fino a 7-10 giorni dopo.

Reazioni gravi: caratteristiche generali

Anche le reazioni gravi possono essere locali o generali; sono in genere rare o eccezionali e non prevedibili (e quindi non prevenibili), legate, quasi sempre, a situazioni specifiche del soggetto vaccinato.

Reazioni locali

Le reazioni locali gravi sono rappresentate prima di tutto dalla contrattura muscolare e dalla lesione di un nervo che si trovi in vicinanza della sede dell'iniezione. Meno comuni sono gli accessi batterici (stafilococchi, streptococchi e clostridi) e gli accessi sterili, con un'incidenza complessiva di un caso su 100.000-160.000 iniezioni; la pigmentazione cutanea in sede d'iniezione, l'emorragia all'interno del muscolo, la cellulite, la necrosi tissutale, l'atrofia locale a carico del tessuto adiposo, la periostite, la cisti, le cicatrici, la rottura dell'ago e l'indesiderata introduzione del vaccino all'interno di uno spazio articolare sono altre conseguenze locali gravi. Per le iniezioni, praticate alla natica, può essere colpito il nervo sciatico popliteo esterno, che conferisce al bambino un'andatura steppante.

Reazioni generali

Fra le reazioni generali gravi si ricordano quelle che si osservano dopo la vaccinazione contro la pertosse con vaccino intero (febbre oltre i 40 °C, pianto insistente per più di tre ore, convulsioni, sindrome collasso-ipotermia), la comparsa di una paralisi flaccida dopo la vaccinazione antipolio con virus vivi attenuati in un soggetto immuno-compromesso, la neurite brachiale, la sindrome di Guillain-Barré, la trombocitopenia e altre.

La comparsa di una reazione grave può essere in primo luogo dovuta a una riacquisizione della virulenza, per la comparsa di fenomeni di retromutazione in un ceppo virale vivo attenuato: è quanto avviene in circa la metà dei casi di polio paralitica dopo vaccinazione orale. Nell'altra metà dei casi la polio paralitica da vaccino orale è dovuta all'incapacità, per lo più su base ereditaria, da parte del vaccinato di scatenare un'adeguata risposta immune, cellulare o umorale: anche l'uso del vaccino orale in un soggetto, infettato col virus dell'immunodeficienza umana (e quindi con una immuno-incompetenza acquisita), può avere le stesse conseguenze. Ma la reazione grave può essere anche dovuta eccezionalmente a un'insufficiente attenuazione di ceppi virulenti: è quanto avvenne durante la sperimentazione del vaccino Salk (1955) nell'incidente Cutter (dal nome dell'azienda farmaceutica produttrice del vaccino), quando si registrarono 204 casi di polio post-vaccinale.

Una trattazione a parte meritano le reazioni gravi, dovute a reazioni da ipersensibilità (soprattutto shock anafilattico) verso i costituenti del vaccino: fortunatamente questo tipo di reazioni, a volte gravissimo, è eccezionale. D'altra parte quando si verificano, rimane sempre molto difficile differenziare una reazione allergica al vaccino, nei suoi diversi costituenti, da una reazione allergica ad allergeni ambientali.

Nessun pericolo a vaccinare un bambino, che abbia avuto manifestazioni anafilattiche all'uovo o alle proteine del pollo, con un vaccino, il cui virus sia stato coltivato su fibroblasti di embrione di pollo, come per esempio:

- il vaccino contro il morbillo (escluso il vaccino costituito dal ceppo Edmonston-Zagreb, coltivato su cellule diploidi umane);
- il vaccino contro la parotite.

Per la vaccinazione contro l'influenza (con vaccino intero) e contro la febbre

gialla è considerata utile, invece, in un soggetto che abbia già sofferto di fenomeni anafilattici, eseguire le prove cutanee per dimostrare l'ipersensibilità e successivamente, in caso di positività, attuare la desensibilizzazione.

Reazioni gravi: rischi specifici per i singoli vaccini

Nella classificazione delle varie situazioni che si incontrano e nello stabilire il rapporto fra vaccino e reazioni gravi, sono stati adottati criteri che vanno da una completa mancanza di collegamento a reazioni gravi nelle quali il rapporto è sicuramente stabilito. Vediamo questa classificazione, riportata dall'MMWR 45, No RR-12, pag. 1-35, 1996:

1. Non ci sono prove per stabilire una relazione causale;
2. Ci sono prove per escludere una relazione causale;
3. Ci sono prove insufficienti per accettare o per escludere una relazione causale;
4. Ci sono prove per accettare una relazione causale;
5. Ci sono prove per stabilire di sicuro una relazione causale.

Di seguito, tenendo presente questa classificazione, sono riportate le reazioni gravi, specifiche per ogni vaccino obbligatorio o raccomandato, e il tempo massimo d'intervallo.

Vaccinazione difterite, tetano e pertosse (con vaccino intero e con vaccino acellulare)

Quasi sempre le reazioni gravi che sono riportate in letteratura si riferiscono al vaccino intero contro la pertosse (pianto persistente per oltre 3 ore, febbre oltre i 40,5 °C, episodi di ipotonia-iporesponsività, convulsioni con o senza febbre); l'esperienza con il vaccino acellulare è ancora troppo recente per poter escludere la possibilità di reazioni collettive gravi, rare o rarissime.

Un rapporto ben stabilito fra vaccinazione e manifestazioni gravi è quello con l'anafilassi e lo shock anafilattico. Non è definito però quale ne sia l'antigene responsabile: probabilmente, di volta in volta, un diverso componente del vaccino. Altro evento molto raro, ma con rapporto sicuramente stabilito con la vaccinazione DT, è la neurite brachiale. Questa è attribuita essenzialmente al vaccino contro il tetano, con un rischio relativo di 5-10 volte in confronto alla popolazione in generale. Mentre lo

shock anafilattico avviene entro pochi minuti dalla vaccinazione, altre manifestazioni anafilattiche possono essere considerate collegate col vaccino anche se compaiono entro 7 giorni dalla vaccinazione. La neurite brachiale, che ha un'incidenza di un caso su 100.000-200.000 somministrazioni di anatoxina tetanica, viene considerata attribuibile al vaccino, quando compare entro 28 giorni (Tabella II).

Prove sufficienti per accettare un rapporto con la vaccinazione sono state raccolte per sindrome di Guillain-Barré, soprattutto in seguito alla somministrazione di anatoxina tetanica; l'incidenza è di un caso su 1.200.000 somministrazioni e il tempo massimo intercorso è di 8 settimane. La sindrome di Guillain-Barré dopo vaccinazione contro il tetano si manifesta unicamente nell'adulto.

Vi sono prove insufficienti per stabilire un rapporto fra vaccinazione con vaccino antipertosse intero ed encefalopatia, sindrome della morte improvvisa del lattante e malattia degli spasmi infantili.

Vaccinazione contro l'epatite B

Esiste un rapporto sicuro fra vaccinazione contro l'epatite B (con vaccino sieroderivato e con vaccino ricombinante) e reazioni anafilattiche, ma l'incidenza di questa reazione grave è molto bassa (circa 1 caso su 600.000 dosi) e ancora più bassa se si considerano separatamente i bambini (solo 2 casi). Nessuno dei casi che ha manifestato anafilassi è deceduto.

Vi sono prove insufficienti per accettare o respingere un rapporto fra sindrome di Guillain-Barré e vaccinazione contro l'HBV: analoga valutazione per i

DTPa e DTPw: REAZIONI GRAVI E TEMPO MASSIMO DI INTERVALLO	
<input type="checkbox"/> Rapporto stabilito	
- anafilassi e shock anafilattico	7 gg
- neurite brachiale (T)	28 gg
<input type="checkbox"/> Prove sufficienti per accettare un rapporto causale	
- sindrome di Guillain-Barré	8 sett.
<input type="checkbox"/> Prove insufficienti per accettare o respingere un rapporto causale	
- encefalopatia (DTPw)	
- SIDS (DTPw)	
- spasmi infantili (DTPw)	

Tabella II

rapporti con le malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale e con l'artrite (Tabella III).

Vaccinazione contro l'Haemophilus influenzae tipo b

Il vaccino coniugato contro l'Hib risulta uno dei migliori per quanto riguarda gli effetti collaterali gravi.

In primo luogo non esiste nessuna reazione grave con la quale esso abbia un rapporto ben stabilito. Esistono d'altra parte prove insufficienti per accettare o escludere un rapporto causale del vaccino con la sindrome di Guillain-Barré, con la trombocitopenia e con l'anafilassi (Tabella IV).

Per quanto riguarda i vecchi vaccini contro l'Hib, quelli costituiti dal solo polisaccaride non coniugato, è risultato confermato un vecchio sospetto: la fase negativa post-vaccinazione. È risultato che i bambini di età superiore a 18 mesi, vaccinati con vaccini polisaccaridici non coniugati, possono mostrare nei 7 giorni successivi alla vaccinazione una particolare tendenza a contrarre malattie da Hib.

EPATITE B: REAZIONI GRAVI E TEMPO MASSIMO DI INTERVALLO	
<input type="checkbox"/> Rapporto stabilito	- anafilassi e shock anafilattico 7 gg (1/600.000)
<input type="checkbox"/> Prove insufficienti per accettare o escludere un rapporto causale	- sindrome di Guillain-Barré - malattie demielinizzanti del SNC - artrite

Tabella III

Hib: REAZIONI GRAVI E TEMPO MASSIMO DI INTERVALLO	
<input type="checkbox"/> Rapporto stabilito:	nessuno
<input type="checkbox"/> Prove sufficienti per accettare un rapporto causale	- malattia da Hib in bambini > 18 mesi vaccinati con PRP non coniugato 7 gg
<input type="checkbox"/> Prove insufficienti per accettare o respingere un rapporto causale	- sindrome di Guillain-Barré - trombocitopenia - anafilassi

Tabella IV

Vaccinazione con vaccino triplo morbillo, parotite e rosolia: reazioni gravi e tempo massimo d'intervallo

Esistono diversi quadri clinici che sono risultati associati sicuramente alla vaccinazione MPR. In primo luogo l'anafilassi e lo shock anafilattico: 1 caso su 1-2.000.000 di vaccinati, entro 7 giorni dalla vaccinazione. Segnalazioni più frequenti per il rapporto fra MPR e trombocitopenia: 1 caso su 100.000 /1.000.000 di dosi, ma probabilmente anche di più. L'intervallo massimo è di 30 giorni.

Ben conosciuto è il rapporto fra meningoencefalite lieve e benigna e ceppo Urabe AM9 della parotite: l'incidenza è di 1 caso su 11.000 dosi e l'intervallo massimo di tempo è di 15 giorni.

Un legame sicuro esiste fra vaccino contro la rosolia e artrite sia acuta che cronica; il tempo massimo d'intervallo è di 42 giorni.

Vi sono d'altra parte prove insufficienti per accettare o respingere rapporti fra vaccino MPR ed encefalopatia, sordità neurosensoriale (vaccino contro la parotite), panencefalite sclerosante subacuta (vaccino contro il morbillo), sindrome di Guillain-Barré e mielite trasversa (Tabella V).

Vaccinazione contro la poliomielite: reazioni gravi e tempo massimo d'intervallo

Vengono presi separatamente in considerazione il vaccino vivo attenuato per bocca (OPV) e il vaccino inattivo per via intramuscolare (IPV).

Per l'OPV è stato ormai accertato un legame con la polio paralitica: l'incidenza è di un caso ogni 800.000 prime dosi. In caso di polio paralitica in un soggetto immunocompetente l'intervallo massimo consentito è di 30 giorni, quando si consideri il paziente direttamente vaccinato, mentre è di 70 giorni per i contatti. In caso di vaccinazione antipolio di un soggetto immunodeficiente l'intervallo di tempo si allunga ai 6 mesi, mentre per una polio acquisita in comunità non esiste un intervallo massimo.

Esistono prove per accettare una relazione causale fra OPV e sindrome di Guillain-Barré (Tabella VI).

Per l'IPV non esiste nessuna prova che la vaccinazione sia collegata a reazioni anafilattiche, a mielite trasversa o a trombocitopenia. Ci sono prove insufficienti per accettare o respingere un rapporto fra vaccinazione con IPV e sindrome di Guillain-Barré (Tabella VII).

MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA:
REAZIONI GRAVI E TEMPO
MASSIMO DI INTERVALLO

- Rapporto stabilito**
 - anafilassi e shock anafilattico (1/2.000.000) 7 gg
 - trombocitopenia (1/100.000 - 1.000.000) 30 gg
 - meningo-encefalite (ceppo Urabe per la P, 1/11.000) 15 gg
 - artrite cronica (R) 42 gg
- Prove insufficienti per accettare o respingere un rapporto causale**
 - encefalopatia
 - sordità neuro-sensoriale (P)
 - PESS
 - sindrome di Guillain-Barré
 - mielite trasversa

Non ci sono prove che la seconda dose aumenti il rischio in confronto alla prima o che l'MPR aumenti il rischio in chi abbia superato la malattia naturale

Tabella V

POLIO ORALE (SABIN):
REAZIONI GRAVI E TEMPO
MASSIMO D'INTERVALLO

- Rapporto stabilito:**
 - 1/800.000 prime dosi
 - polio paralitica in immunocompetente 30 gg
 - polio paralitica in immunodeficiente 6 mesi
 - polio paralitica in comunità senza limiti
- Prove insufficienti per accettare o respingere un rapporto causale**
 - sindrome di Guillain-Barré

Tabella VI

POLIO INATTIVATO (SALK):
REAZIONI GRAVI E TEMPO
MASSIMO DI INTERVALLO

- Nessuna prova**
 - anafilassi
 - mielite trasversa
 - trombocitopenia
- Prove insufficienti per accettare o respingere un rapporto causale**
 - sindrome di Guillain-Barré

Tabella VII

Bibliografia

1. Beeler J, Varricchio F, Wise R: Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the Vaccine Adverse

Events Reporting System (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis J* 15, 88-90, 1996.

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 45, N° RR-12, 1996.

3. Drachtman RA, Murphy S, Ettinger LJ et al: Exacerbation of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura following measles-mumps-rubella immunization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 148, 326-7, 1994.

4. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SGF et al: Risk of serious acute neurological illness after

immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 271, 37-41, 1994.

5. James JM, Burks AW, Roberson PK et al: Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 332, 1262-6, 1995.

6. Kelso JM, Jones RT, Yuninger JW et al: Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 91, 867-72, 1993.

7. Miller E, Goldacre M, Pugh S et al: Risk of aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 341, 979-95, 1993.

8. Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT et al:

Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* 82, 267-70, 1993.

9. Rantala J, Cherry JD, Shields WD et al: Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in children: relationship of oral polio vaccine administration to occurrence. *J Pediatr* 124, 220-3, 1994.



1° Incontro Nazionale sulla Pediatria di Gruppo " L' ORGANIZZAZIONE, GLI STRUMENTI "

Roma, 15 marzo - Sala Convegni del Centro Traumatologico Ortopedico - via S. Nemesio 28

Programma

- 8.45 Saluto ai congressisti
9 Perché un seminario sul lavoro in gruppo dei pediatri?
9.30 La comunicazione con l'utenza e la soddisfazione dell'utenza
10.45 Lo studio associato come risoluzione ai problemi acuti: l'astanteria
- 11 Intervallo
11.15 Aspetti fiscali
11.45 Tavola rotonda e dibattito: le esperienze in Italia e negli USA
- 13.00 Pausa per il pranzo
- 14.30 Gruppi di lavoro: - Il ruolo dell'infermiera
- L'informatizzazione
- Il "self-help"
- Didattica ambulatoriale e pediatria di gruppo
- 16.30 La crescita della qualità, un progetto per il futuro
17.30 Conclusioni

Segreteria scientifica e organizzativa

Vincenzo Callia, Roma
Pasquale Causa, Pozzuoli
Leonello Venturelli, Bergamo

Per informazioni:

Alessandra Murgia - Roma
tel. 06/77071357
fax 06/70497587
e-mail: spauno@flashnet.it

Prenotazioni alberghiere:

DAL TOURS
via Madonna del Riposo, 75 - 00165 ROMA
tel. 06/66000016
fax 06/66000564

Modulo di iscrizione da inviare per posta a:

Alessandra Murgia - via Astura, 2 - 00183 ROMA o spedire via fax al numero 06/70497587

Nome Cognome Indirizzo tel fax

Desidero partecipare al gruppo di lavoro: Il ruolo dell'infermiera
L'informatizzazione
Il "self-help"
La didattica in ambulatorio

Firma

La quota di iscrizione è di L. 80.000 da inviare entro il 28/2/98 mediante bonifico bancario sul c/c n. 608 Rolo Banca filiale di Roma 5 ABI 3556, CAB 3206, intestato a Pedibas R; oppure con assegno bancario o circolare non trasferibile intestato a Pedibas R.
La quota di iscrizione è esente da IVA e comprende: l'iscrizione al seminario, il materiale congressuale, l'attestato di partecipazione.