

# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

## **Vaccini contro: *Haemophilus influenzae* di tipo b, varicella, pertosse, epatite A, rosolia, colera e parotite**

**Traduzione italiana delle Note informative  
dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sui vaccini**

A cura di Giovanni Gallo (a) e Stefania Salmaso (b)

(a) *Network Italiano dei servizi di Vaccinazione (NIV)*

(b) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**03/2**

Istituto Superiore di Sanità

**Vaccini contro: *Haemophilus influenzae* di tipo b, varicella, pertosse, epatite A, rosolia, colera e parotite. Traduzione italiana delle Note informative dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sui vaccini.**

A cura di Giovanni Gallo e Stefania Salmaso

2003, iii, 52 p. Rapporti ISTISAN 03/2

Il rapporto contiene la traduzione di alcuni contributi pubblicati nel 1998-2001 nel *Weekly Epidemiological Record* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) relativi ai vaccini contro *Haemophilus influenzae* di tipo b, varicella, pertosse, epatite A, rosolia, colera, parotite. In ogni nota informativa, oltre alla posizione dell'OMS sui vaccini in generale, vengono descritti gli aspetti di sanità pubblica, l'agente patogeno, la risposta immunitaria, la giustificazione per il controllo vaccinale e la posizione dell'OMS sullo specifico vaccino.

*Parole chiave:* Organizzazione Mondiale della Sanità, vaccini, *Haemophilus influenzae* di tipo b, varicella, pertosse, epatite A, rosolia, colera, parotite

Istituto Superiore di Sanità

**Vaccines against: *Haemophilus influenzae* type b, varicella, pertussis, hepatitis A, rubella, cholera and mumps. Italian translation of the WHO Position Papers on vaccines.**

Edited by Giovanni Gallo and Stefania Salmaso

2003, iii, 52 p. Rapporti ISTISAN 03/2 (in Italian)

The report contains the translation of some articles published in 1998-2001 on the *Weekly Epidemiological Record* of the World Health Organization (WHO) on vaccines against *Haemophilus influenzae* type b, varicella, pertussis, hepatitis A, rubella, cholera, mumps. In each position paper, besides the general position of WHO on vaccines, the following issues are presented: public health aspects, the pathogen, the immune response, the justification for vaccine control and the position of WHO on the specific vaccine.

*Key words:* World Health Organization, vaccines, *Haemophilus influenzae* type b, chickenpox, pertussis, hepatitis A, rubella, cholera, mumps

Pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel *Weekly Epidemiological Record* con i seguenti titoli:

- The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. © World Health Organization 1998
- Varicella vaccines. © World Health Organization 1998
- Pertussis vaccines. © World Health Organization 1999
- Hepatitis A vaccines. © World Health Organization 2000
- Rubella vaccines. © World Health Organization 2000
- Hepatitis A vaccines. © World Health Organization 2000
- Cholera vaccines. © World Health Organization 2001
- Mumps virus vaccines. © World Health Organization 2001

Per la versione italiana: © Istituto Superiore di Sanità 2003

Per informazioni su questo documento scrivere a: [salmaso@iss.it](mailto:salmaso@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it/pubblicazioni](http://www.iss.it/pubblicazioni).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

## INDICE\*

|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Nota introduttiva</b> .....                                                        | iii |
| <b>Vaccini coniugati contro l'<i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b</b> (1998)..... | 1   |
| <b>Vaccini anti-varicella</b> (1998).....                                             | 7   |
| <b>Vaccini anti-pertosse</b> (1999) .....                                             | 15  |
| <b>Vaccini anti-epatite A</b> (2000) .....                                            | 21  |
| <b>Vaccini anti-rosolia</b> (2000) .....                                              | 27  |
| <b>Vaccini anti-colerici</b> (2001) .....                                             | 35  |
| <b>Vaccini anti-parotite</b> (2001) .....                                             | 43  |

\* Tra parentesi è indicata la data di pubblicazione del documento originale



## NOTA INTRODUTTIVA

I documenti prodotti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) costituiscono dei punti di riferimento per gli operatori di sanità pubblica e la loro traduzione è utile al fine di agevolare la loro diffusione. Soprattutto nel settore delle vaccinazioni l'esigenza di disporre di documenti di orientamento strategico generale sui programmi estesi da offrire alla popolazione è particolarmente sentita.

Presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) opera fra l'altro il Centro di documentazione dell'OMS per la Regione Europa ([www.whodc.iss.it](http://www.whodc.iss.it)) che ha recentemente attivato, in collaborazione con il Servizio per le Attività Editoriali, un progetto *ad hoc* per la diffusione e il recupero di tutte le traduzioni in lingua italiana dei documenti prodotti dall'OMS. A tal fine è stata approntata una base di dati bibliografica che dà informazioni sui prodotti finora realizzati con accesso per autore, editore, titolo della pubblicazione (in italiano e in inglese), anno e luogo di pubblicazione, titolo della serie.

Nel presente rapporto viene presentata una serie di traduzioni dedicate al tema delle vaccinazioni. La traduzione è stata curata dal Network Italiano dei servizi di Vaccinazione (NIV) e revisionata dagli esperti del Reparto di Malattie Infettive del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS.

I documenti sulle vaccinazioni, qui riprodotti, sono stati pubblicati dall'OMS nel *Weekly Epidemiological Record* (WER), liberamente accessibile in Internet da <http://www.who.int/wer>.

La traduzione, come d'accordo con l'OMS, è fedele al testo originale inglese. L'ordine di presentazione delle traduzioni è cronologico, secondo la data di pubblicazione nel WER.

È da sottolineare che alcuni dei documenti tradotti possono risultare "datati" per via dell'introduzione recente di diversi vaccini, tuttavia la validità delle considerazioni generali riportate rendono opportuna la traduzione e l'inserimento nella presente raccolta.

## Ringraziamenti

Si ringraziano per il supporto alla redazione del rapporto tutto il personale del Reparto Malattie Infettive del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità e i membri del Network Italiano dei servizi di Vaccinazione (NIV) che hanno contribuito alla stesura iniziale.



## **VACCINI CONIUGATI CONTRO L'*HAEMOPHILUS INFLUENZAE* DI TIPO B**

*Titolo originale*

WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. WER 1998; 73(10):64-71  
<http://www.who.int/wer/pdf/1998/wer7310.pdf>

### **La posizione dell'OMS**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso il suo Global Programme for Vaccines and immunization (GPV), fornisce già informazioni e raccomandazioni sui vaccini compresi nel programma Expanded Programme on Immunization (EPI). In accordo con il suo mandato globale, il GPV sta ora assumendo un ruolo più esteso in questo campo e pubblica una serie di note informative regolarmente aggiornate su altri vaccini e combinazioni di vaccini contro malattie che hanno un impatto sulla sanità pubblica internazionale. Queste note informative riguardano in primo luogo l'uso dei vaccini nei programmi di immunizzazione su larga scala; la vaccinazione indirizzata alla protezione individuale, come quella che si pratica essenzialmente nel settore privato, può giovare ai programmi nazionali ma non è enfatizzata in questo documento. Le note informative sintetizzano le informazioni generali essenziali sulle malattie e i rispettivi vaccini e concludono con la posizione dell'OMS sul loro uso in un contesto globale. Le note informative sono state rivisitate da un numero di esperti interni ed esterni all'OMS e sono destinate principalmente ai responsabili nazionali di sanità pubblica o ai manager dei programmi di vaccinazione. Tuttavia, le note informative possono anche essere di interesse per le agenzie internazionali di finanziamento, per i produttori di vaccini, per la comunità medica e per i media scientifici.

### **Sommario e conclusioni**

Ovunque siano stati condotti degli studi, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) si è dimostrata un'importante causa di meningite e polmonite batterica nei bambini. Sebbene siano disponibili pochi dati d'incidenza calcolati su popolazioni limitate per la maggior parte degli stati dell'Asia e dei nuovi Stati indipendenti, si considera che l'Hib determini in tutto il mondo almeno tre milioni di casi di malattie gravi e centinaia di migliaia di decessi ogni anno. Le principali manifestazioni cliniche dell'infezione da Hib, polmonite e meningite, si manifestano principalmente in bambini sotto i cinque anni d'età, soprattutto neonati. Attualmente troviamo sul mercato diversi vaccini contro l'Hib, tutti di tipo coniugato. Questi vaccini hanno mostrato efficacia protettiva nella prima infanzia. Il vaccino contro l'Hib è attualmente utilizzato all'interno dei normali programmi di vaccinazione dell'infanzia in più di venti Paesi tra cui il Canada, gli Stati Uniti d'America, l'Australia, la Nuova Zelanda e molti Paesi dell'Europa Occidentale e hanno dimostrato essere altamente efficaci e virtualmente privi di seri effetti collaterali. Inoltre, gli ottimi risultati degli studi effettuati o dell'introduzione a livello nazionale del vaccino in Cile, Uruguay e Gambia, dimostrano che il vaccino coniugato contro l'Hib è efficace anche nei Paesi in via di sviluppo. Poiché questi vaccini riducono sensibilmente anche i portatori nasofaringei del microrganismo, attraverso la vaccinazione si raggiunge anche un'immunità di gregge.

*Alla luce della dimostrata sicurezza ed efficacia dei vaccini coniugati contro l'Hib, il vaccino dovrebbe essere introdotto nei normali programmi di vaccinazione per l'infanzia, nel rispetto delle possibilità e priorità di ciascun Paese.*

*Nelle regioni ove non sia conosciuta la diffusione delle malattie sostenute dall'Hib, bisognerebbe cercare di valutare la dimensione del problema.*

## **Considerazioni generali**

### **Aspetti di sanità pubblica**

Si calcola che l'Hib determini almeno 3 milioni di casi di malattia grave e 400000-700000 morti ogni anno tra i bambini. Il peso della malattia è più elevato tra i 4 e i 18 mesi d'età, raramente si verifica sotto i tre mesi e dopo i 6 anni d'età. Sia nei Paesi sviluppati, che in quelli in via di sviluppo, l'Hib è la causa principale di meningiti batteriche non epidemiche in questo gruppo d'età ed è spesso associato a gravi sequele neurologiche, nonostante tempestivi e adeguati trattamenti antibiotici. Nei Paesi economicamente più sviluppati la meningite rappresenta la principale malattia invasiva da Hib, mentre nei Paesi in via di sviluppo l'infezione respiratoria acuta ha un peso addirittura superiore, con i 2-3 milioni di casi di polmonite che si verificano ogni anno. Altre importanti, anche se meno frequenti, manifestazioni dell'infezione da Hib sono l'epiglottite, l'osteomielite, l'artrite settica e la setticemia.

In seguito all'introduzione dei vaccini coniugati contro l'Hib nei programmi vaccinali dell'infanzia dagli anni '90, la circolazione dell'Hib si è interrotta nell'Europa Occidentale, negli Stati Uniti, in Australia e in Nuova Zelanda.

### **L'agente patogeno**

*L'H. influenzae* è un batterio gram-negativo. Le infezioni più gravi sono normalmente causate da ceppi portatori di un polisaccaride capsulare. Tra i 6 tipi capsulati, il tipo b (Hib) determina quasi tutte le infezioni sistemiche. Questo polisaccaride è un polimero di D-ribosio-ribitol-fosfato (PRP) ed è un fattore essenziale di virulenza. Oltre il 15% dei bambini di popolazioni non immunizzate può ospitare l'Hib nel suo nasofaringe. Ad ogni modo, solo una parte di coloro che ospitano il microrganismo potrà sviluppare successivamente la malattia clinica. La trasmissione dell'Hib avviene attraverso goccioline emesse dai portatori e quindi i portatori asintomatici sono importanti diffusori del batterio. I ceppi non capsulati che vengono più frequentemente isolati dalle secrezioni naso-faringee sono per lo più associati a infezioni delle mucose, come bronchiti e otiti.

I mezzi per coltivare l'Hib e identificare il polisaccaride capsulare con metodi immunologici si possono trovare in laboratori avanzati di microbiologia clinica, ma non sono facilmente disponibili in tutto il mondo.

### **Risposta immunitaria**

Nei bambini più grandi e negli adulti il polisaccaride dell'Hib induce la produzione di anticorpi battericidi. Tuttavia questo polisaccaride non induce livelli protettivi di anticorpi in bambini che abbiano meno di 18 mesi d'età. Inoltre non determina memoria immunologica e di conseguenza una successiva esposizione al polisaccaride non induce la risposta secondaria. Per

questi motivi, è stata creata una nuova generazione di vaccini ottenuti coniugando un antigene proteico T-dipendente al polisaccaride dell'Hib. Questi vaccini coniugati non solo producono anticorpi circolanti protettivi e memoria immunologica nel neonato, ma riducono anche la colonizzazione nasofaringea da parte dell'Hib. Si ottiene così un'immunità di gregge attraverso la ridotta trasmissione del microrganismo.

## Giustificazione per il controllo vaccinale

Le malattie da Hib, in particolare la meningite e la polmonite nei bambini piccoli, sono importanti problemi di sanità pubblica sia nei Paesi sviluppati, sia in quelli in via di sviluppo. Nei Paesi sviluppati la meningite è la manifestazione clinica più importante, mentre nei Paesi in via di sviluppo è più frequente la polmonite. Comunque, a causa della difficoltà della diagnosi eziologica, soprattutto per la polmonite, il peso reale delle infezioni da Hib può essere evidenziato solo dalla riduzione delle incidenze di meningite e polmonite in seguito all'introduzione della vaccinazione. Gli antibiotici sono fondamentali per il trattamento, ma hanno un ruolo minore nel controllo delle infezioni, e lo sviluppo di resistenze batteriche verso qualcuno degli antibiotici più efficaci sottolinea l'importanza della prevenzione. I vaccini sono l'unico strumento di sanità pubblica disponibile per prevenire la gran parte delle malattie da Hib.

La sicurezza e l'efficacia dei vaccini coniugati contro l'Hib sono chiaramente dimostrate nei Paesi sviluppati, dove è stata documentata la rapida riduzione dell'incidenza delle malattie da Hib ovunque il vaccino sia stato introdotto nei programmi vaccinali dell'infanzia. Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato un'elevata efficacia del vaccino verso le patologie invasive in condizioni di elevata incidenza e nelle aree in via di sviluppo, compresi studi in una popolazione di Indiani d'America negli Stati Uniti, in Cile e in Gambia. Nello studio effettuato in Gambia, i neonati vaccinati risultarono protetti nei confronti della polmonite da Hib documentata laboratoristicamente e l'incidenza degli esami radiologici diagnosticanti una polmonite si ridusse di circa il 20%.

Una serie di analisi costo-beneficio condotte nei Paesi industrializzati ha sottolineato il valore dell'immunizzazione di routine contro le malattie da Hib. In effetti, un numero superiore di malattie potrebbe essere prevenuto nei Paesi in via di sviluppo, dove la morbosità e la mortalità della malattia sono molto più elevate. Recentemente è stata fatta dal Children's Vaccine Initiative una valutazione della situazione in zone rappresentative della maggior parte delle aree geografiche. Questo studio ha dimostrato che l'introduzione del vaccino contro l'Hib nei calendari vaccinali per l'infanzia ha un rapporto costo-efficacia favorevole, persino negli strati più sfavoriti della popolazione.

## I vaccini coniugati contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b

I vaccini attualmente in commercio contro l'Hib sono fatti con il polisaccaride dell'Hib coniugato: a una proteina carrier, come il tossoide difterico (PRP-D), a una proteina simile al tossoide difterico (PRP-HbOC), al tossoide tetanico (PRP-T), o a una proteina della membrana esterna del meningococco (PRP-OMP). La coniugazione del PRP alla proteina induce una risposta immune T-dipendente verso il polisaccaride dell'Hib. I vaccini coniugati si

differenziano in base alla proteina carrier, al metodo chimico di coniugazione e alla dimensione del polisaccaride, che conferiscono loro alcune differenti proprietà immunologiche.

Il vaccino viene normalmente somministrato in più dosi nel corso dell'infanzia insieme al vaccino contro difterite-tetano-pertosse (DTP) e ad altri vaccini del programma nazionale di vaccinazioni pediatriche. In molti Paesi viene raccomandata una dose *booster* a 12-18 mesi d'età, anche se non sarebbe necessaria, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, dove la maggior parte delle malattie da Hib si manifestano prima di quest'età. Negli adulti e nei bambini oltre i 18 mesi d'età una singola dose è sufficiente a indurre l'immunità.

Tutti i vaccini coniugati contro l'Hib vanno somministrati per via intramuscolare. Non sono stati registrati gravi effetti collaterali e non si conoscono controindicazioni, fatta eccezione che per l'ipersensibilità ai componenti dei vaccini. Il vaccino contro l'Hib può essere tranquillamente somministrato insieme a qualsiasi altro vaccino previsto dal programma nazionale di vaccinazioni pediatriche, così pure contestualmente ai vaccini anti-pneumococcico e anti-meningococcico.

## La posizione generale dell'OMS sui nuovi vaccini

I vaccini destinati all'uso in sanità pubblica su larga scala devono:

- soddisfare i requisiti di qualità definiti nel documento informativo sulla qualità dei vaccini del GPV (WHO/VSQ/GEN/96.02);
- essere sicuri e avere un impatto significativo contro la malattia in questione in tutte le popolazioni target;
- se destinati a neonati o bambini piccoli, essere facilmente adattabili ai calendari vaccinali e ai tempi dei programmi nazionali di immunizzazione dell'infanzia;
- non interferire significativamente con la risposta immunitaria ad altri vaccini somministrati simultaneamente;
- essere formulati tenendo conto dei problemi tecnici che si possono incontrare, ad esempio, in termini di refrigerazione e di conservazione;
- avere prezzi appropriati ai differenti mercati.

## La posizione dell'OMS sui vaccini contro l'Hib

I vaccini coniugati contro l'Hib disponibili sul mercato sono tutti di riconosciuta buona qualità. L'indicazione per l'utilizzo di questi vaccini è la protezione dei bambini sotto l'anno di età, in modo particolare i neonati. L'OMS incoraggia l'introduzione dei vaccini contro l'Hib in tutto il mondo. Tuttavia, a causa di differenze epidemiologiche, priorità sanitarie e possibilità economiche, nella pratica i vaccini contro l'Hib saranno introdotti nei programmi nazionali di immunizzazione più o meno rapidamente. L'introduzione è particolarmente incoraggiata nelle realtà ove il peso della malattia è più elevato.

L'efficacia dei vaccini coniugati contro l'Hib è stata chiaramente dimostrata nei Paesi sviluppati, dove è stato registrato un rapido declino dell'incidenza della malattia in tutti i Paesi in cui il vaccino è stato introdotto di routine. Numerosi studi ne dimostrano anche l'efficacia nelle aree a elevata incidenza e in quelle in via di sviluppo.

Tre dei vaccini coniugati contro l'Hib attualmente in commercio (PRP-HbOC, PRP-OMP, PRP-T) hanno dimostrato avere un'efficacia tra loro paragonabile nell'infanzia, a condizione

che sia stato effettuato un ciclo completo di vaccinazione. Inoltre questi vaccini possono essere facilmente inseriti nei calendari di routine dei programmi nazionali di vaccinazioni. Uno dei vaccini (PRP-D) si è dimostrato invece meno efficace nei bambini al di sotto dei 18 mesi di età e per questo motivo non è stato autorizzato per l'impiego nei neonati in molti Paesi. Tutti i vaccini coniugati sono estremamente sicuri e, quando testati, non interferiscono in modo significativo con la risposta immunologica a vaccini somministrati contemporaneamente.

Sfortunatamente, in ampie zone dell'Asia così come nei nuovi Stati indipendenti, mancano dati di popolazione sull'incidenza e la gravità delle malattie da Hib e così nessun Paese asiatico ha adottato il vaccino contro l'Hib nei suoi programmi di vaccinazione. Sono necessari ulteriori dati provenienti da studi di sorveglianza per pianificare interventi di sanità pubblica in queste zone. È disponibile, su richiesta, un protocollo messo a punto dall'OMS per valutare il peso sanitario delle malattie da Hib. Tuttavia, la mancanza di tecniche semplici, rapide e affidabili per la diagnosi eziologica della polmonite rappresenta un ostacolo per la ricerca futura.

Altre questioni che devono essere considerate, introducendo il vaccino nei Paesi in via di sviluppo, comprendono l'associazione con altri antigeni come il DTP prodotto a livello locale e la compatibilità con i vaccini anti-pneumococcico e/o anti-meningococcico. Inoltre, bisognerà considerare il problema della formulazione più appropriata, dei flaconi multidose e dei vantaggi specifici delle preparazioni liquide e di quelle liofilizzate.

È disponibile, su richiesta, un elenco bibliografico presso il Direttore del Global Programme for Vaccines and Immunization, OMS, 1211 Ginevra 27, Svizzera.



## VACCINI ANTI-VARICELLA

*Titolo originale*

Varicella vaccines. *WER* 1998; 73(32):241-8  
<http://www.who.int/wer/pdf/1998/wer7332.pdf>

### La posizione dell'OMS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso il suo Global Programme for Vaccines and immunization (GPV), fornisce già informazioni e raccomandazioni sui vaccini compresi nel programma Expanded Programme on Immunization (EPI). In accordo con il suo mandato globale, il GPV sta ora assumendo un ruolo più esteso in questo campo e pubblica una serie di note informative regolarmente aggiornate su altri vaccini e combinazioni di vaccini contro malattie che hanno un impatto sulla sanità pubblica internazionale. Queste note informative riguardano in primo luogo l'uso dei vaccini nei programmi di immunizzazione su larga scala; la vaccinazione indirizzata alla protezione individuale, come quella che si pratica essenzialmente nel settore privato, può giovare ai programmi nazionali ma non è enfatizzata in questo documento. Le note informative sintetizzano le informazioni generali essenziali sulle malattie e i rispettivi vaccini e concludono con la posizione dell'OMS sul loro uso in un contesto globale. Le note informative sono state rivisitate da un numero di esperti interni ed esterni all'OMS e sono destinate principalmente ai responsabili nazionali di sanità pubblica o ai manager dei programmi di vaccinazione. Tuttavia, le note informative possono anche essere di interesse per le agenzie internazionali di finanziamento, per i produttori di vaccini, per la comunità medica e per i media scientifici.

### Sommario e conclusioni

La varicella è una malattia virale acuta molto contagiosa presente in tutto il mondo. Sebbene abbia un decorso non severo nel bambino, la gravità della malattia aumenta nell'adulto. Talvolta può essere letale, in particolare nei neonati e negli individui immunodepressi. L'agente causale, il virus varicella zoster (VZV), mostra poche variazioni genetiche e non ha serbatoi animali. Dopo l'infezione, il virus rimane latente nei gangli nervosi e può riattivarsi successivamente sviluppando lo zoster, malattia che colpisce principalmente individui adulti e immunodepressi. Sebbene singoli casi possano essere prevenuti o modificati con le immunoglobuline anti-varicella-zoster o trattati con antivirali, il controllo della varicella può essere ottenuto solo con la vaccinazione su larga scala. I vaccini per la varicella, basati sul ceppo Oka attenuato del VZV, sono disponibili dal 1974 e i risultati positivi di numerosi studi sulla sicurezza, sull'efficacia e costo/efficacia ne sostengono l'introduzione nei programmi di vaccinazione infantile di diversi Paesi industrializzati. Studi osservazionali di popolazione condotti per 20 anni in Giappone e per 10 anni negli Stati Uniti hanno dimostrato che più del 90% delle persone immunocompetenti che erano state vaccinate da bambini risultava ancora protetto contro la varicella.

Conoscenze relative a numerosi altri aspetti della vaccinazione anti-varicella restano tuttora incomplete e dovranno essere approfondite, come ad esempio la durata della protezione verso varicella e zoster in assenza di esposizione naturale al virus, l'impatto epidemiologico di diversi livelli di copertura nell'infanzia e l'effetto preventivo della vaccinazione rispetto allo zoster

negli adulti e nelle persone anziane con una storia di varicella. Sono inoltre scarse le informazioni che riguardano l'impatto di varicella e zoster nei Paesi in via di sviluppo, come anche la relativa incidenza e infezioni secondarie. È tuttavia poco probabile che nella maggior parte di questi Paesi la varicella possa essere considerata, tra le malattie prevenibili da vaccino, come un obiettivo prioritario.

L'introduzione del vaccino in programmi di vaccinazione routinari deve essere valutato in base all'epidemiologia della malattia, alle conseguenze della vaccinazione in sanità pubblica, all'impatto socio-economico e considerata con gli altri obiettivi sanitari per una migliore allocazione delle limitate risorse disponibili. Le seguenti indicazioni riflettono le attuali conoscenze e saranno, se necessario, modificate in base a nuove informazioni disponibili in futuro.

- La maggior parte dei Paesi in via di sviluppo deve confrontarsi con altre malattie prevenibili da vaccino che causano una morbosità e mortalità molto più importanti della varicella. Di conseguenza l'introduzione della vaccinazione routinaria contro la varicella nei loro programmi nazionali di vaccinazione non risulta prioritaria.
- La vaccinazione routinaria anti-varicella nei bambini può avere una priorità maggiore laddove la malattia rappresenta un problema di salute pubblica e socio-economico relativamente importante, dove il prezzo del vaccino è abbordabile e dove si può raggiungere e mantenere una elevata copertura (85%-90%) (una copertura più bassa nei bambini potrebbe infatti causare uno "shift" epidemiologico, con un aumento del numero di casi gravi negli adolescenti e negli adulti).
- Inoltre il vaccino potrebbe essere offerto in ogni Paese agli adolescenti e adulti senza una storia d'infezione, in particolare a chi potrebbe avere un elevato rischio di infettare o di essere infettato. In tal modo l'esposizione al VZV nei bambini rimarrebbe inalterata e si eviterebbe il rischio di uno "shift" epidemiologico.

## Considerazioni generali

### Aspetti di sanità pubblica

La varicella è una malattia virale altamente contagiosa presente in tutto il mondo. Nei climi temperati dell'emisfero Nord, la malattia si manifesta principalmente nel periodo che va dalla fine dell'inverno all'inizio della primavera. Il tasso di attacco secondario rispetto ai familiari suscettibili è di circa il 90%. Il suo agente causale, il VZV, è trasmesso per via respiratoria (secrezioni, aerosol) o per contatto diretto. Il periodo di contagiosità va da qualche giorno prima della comparsa dell'eruzione a quando si formano le croste. È molto difficile evitare un'epidemia quando si verifica un caso in una popolazione suscettibile. Dato che l'infezione subclinica è rara, quasi tutti gli individui hanno prima o poi esperienza con la malattia. Talvolta si può manifestare con sintomi lievi che possono passare inosservati o essere diagnosticati non correttamente (nelle regioni temperate la maggior parte degli adulti ritengono di non avere avuto la varicella mentre ai test sierologici risultano positivi).

Nei Paesi a clima temperato la maggior parte dei casi si verifica prima dei dieci anni di età. L'epidemiologia della varicella è meno conosciuta nelle regioni tropicali, dove alcuni studi hanno riscontrato una proporzione abbastanza ampia di adulti sieronegativi. La varicella si manifesta con eruzione vescicolare pruriginosa che debutta in genere sul cuoio capelluto e sul viso ed è inizialmente accompagnata da febbre e malessere. In seguito l'eruzione si diffonde sul tronco e sugli arti, mentre le prime vescicole si asciugano. In genere le croste scompaiono dopo 7-10 giorni.

Sebbene la varicella sia una malattia infantile benigna e raramente rappresenti un rilevante problema di sanità pubblica, essa può comportare occasionalmente complicanze come la polmonite o l'encefalite, con sequele permanenti o con il decesso del malato. L'infezione batterica secondaria delle vescicole può causare la formazione di cicatrici sfiguranti, fascite necrotizzante o setticemia. Negli Stati Uniti e nel Canada sono state descritte, con frequenza crescente, infezioni invasive da streptococco di gruppo A conseguenti a varicella. Altre manifestazioni gravi della varicella sono la polmonite (più frequente negli adulti), la rara sindrome da varicella congenita, causata dall'infezione acquisita dalla madre nelle prime 20 settimane di gravidanza, e la varicella perinatale, contratta dai neonati la cui madre si sia infettata nei 5 giorni precedenti il parto o nelle 48 ore successive. Negli individui con immunodeficienza, inclusa l'infezione da HIV, la varicella tende a essere severa e lo zoster ricorrente. Occasionalmente la varicella può presentarsi in forma grave, a volte letale, anche in bambini che assumono steroidi per il trattamento dell'asma. In genere, complicanze e decessi per varicella sono più frequenti nell'adulto che nel bambino. Il tasso di letalità (decessi per 100000 casi) negli adulti sani è di 30-40 volte più alto rispetto ai bambini di 5-9 anni di età. Quindi, nel caso in cui si intenda avviare un programma di vaccinazione, è importante assicurare un'elevata copertura vaccinale tale che i programmi di prevenzione non modifichino l'epidemiologia della varicella causando un aumento dei tassi di incidenza negli adulti.

Nel 10%-20% circa dei casi, a distanza di anni dall'infezione da varicella fa seguito lo zoster, un'eruzione vescicolare dolorosa distribuita secondo i dermatomeri. La maggior parte dei casi di zoster si verificano dopo i 50 anni di età o nelle persone immunocompromesse ed è una complicanza abbastanza frequente negli individui HIV-positivi. Lo zoster può provocare lesioni neurologiche permanenti come la paralisi dei nervi cranici e emiplegia controlaterale, o un'alterazione della vista conseguente a una oftalmia. Circa il 15% dei malati ha dolori o parestesie al livello del dermatomero interessato per diverse settimane e a volte permanenti (nevralgia post-erpetica). Lo zoster può disseminarsi e, talvolta, essere letale per i malati di cancro, di AIDS o con altre condizioni associate all'immunodeficienza. Il VZV può essere trasmesso dagli individui affetti da zoster ai suscettibili provocando la varicella.

## **L'agente patogeno**

Il VZV è un virus a DNA a doppia elica appartenente alla famiglia degli herpes virus. Solo un sierotipo è conosciuto e l'uomo è il solo serbatoio. Il VZV penetra nell'ospite attraverso la mucosa rinofaringea provocando la malattia clinica nei soggetti suscettibili. Il periodo di incubazione è abitualmente di 14-16 (10-21) giorni. In seguito il virus si annida nei gangli nervosi sensoriali e può riattivarsi successivamente provocando lo zoster. I test diagnostici utilizzano anticorpi sierici verso proteine e glicoproteine della membrana virale, i quali non sono però buoni indicatori immunologici di protezione debole, in particolare dello zoster. Come per gli altri herpes virus degli uomini, analoghi nucleosidi come l'aciclovir inibiscono la replicazione del VZV, anche se con un'efficacia minore rispetto all'*Herpes simplex*.

## **Risposta immunitaria**

L'infezione naturale induce un'immunità permanente contro la varicella clinica nella maggior parte dei casi. I neonati di madri immuni hanno una protezione passiva per i primi mesi di vita grazie alla presenza degli anticorpi materni. Si può avere una protezione temporanea dei soggetti suscettibili con la somministrazione, nei 3 giorni successivi all'esposizione, di immunoglobuline varicella-zoster. L'immunità acquisita a seguito di infezione da varicella non

previene né l'infezione latente da VZV, né un'ulteriore reinfezione sotto forma di zoster. Sebbene il livello di anticorpi sia utilizzato come indicatore di immunità da infezione o da vaccino, l'assenza di anticorpi contro il VZV non implica necessariamente suscettibilità, dal momento che la corrispondente immunità cellulo-mediata potrebbe essere intatta.

D'altra parte, circa il 20% delle persone tra i 55 e i 65 anni di età non mostrano un'immunità cellulo-mediata al VZV misurabile, malgrado la presenza persistente di anticorpi e una pregressa infezione. Lo zoster è fortemente correlato a una caduta del livello di linfociti T-VZV-specifici e il nuovo episodio riattiverà la risposta immunitaria dei linfociti T-specifici.

## **Giustificazione per il controllo vaccinale**

La vaccinazione è l'unica misura di prevenzione per varicella e zoster in una popolazione suscettibile. Le immunoglobuline varicella-zoster e i farmaci anti-erpetici sono molto costosi e principalmente usati per la profilassi post-esposizione o il trattamento della varicella nelle persone ad alto rischio di malattia grave. Per la sua elevata contagiosità, la varicella colpisce soprattutto i bambini e i giovani adulti nel mondo. Tra il 1990 e il 1994, prima della disponibilità del vaccino, i casi segnalati negli Stati Uniti sono stati circa 4 milioni ogni anno, di cui circa 10000 ospedalizzati e 100 deceduti. Anche se la varicella non è comunemente percepita come un importante problema di sanità pubblica, non dovrebbero essere sottovalutate le sue conseguenze socio-economiche nei Paesi industrializzati dal momento che colpisce quasi tutti i bambini e causa l'assenza dal lavoro di chi se ne occupa.

È stato dimostrato che i vaccini contro la varicella recentemente commercializzati sono sicuri ed efficaci. Da un punto di vista sociale una recente analisi costo-beneficio effettuata negli Stati Uniti ha dimostrato che la vaccinazione routinaria anti-varicella permetterebbe di economizzare 5 volte l'investimento richiesto. Anche tenendo conto dei soli costi diretti, i benefici compensano quasi i costi. Non si dispone di studi analoghi effettuati nei Paesi in via di sviluppo. Tuttavia, l'aspetto socio-economico della varicella potrebbe essere meno importante in quei Paesi caratterizzati da una diversa organizzazione sociale. D'altra parte si può pensare che le conseguenze della varicella e dello zoster in sanità pubblica siano maggiori nei Paesi con un elevato tasso endemico di infezioni da HIV.

Non si dispone ancora di elementi sufficienti per affermare che il vaccino anti-varicella, somministrato nei bambini o negli adulti, protegga dallo zoster, anche se numerosi studi, incluse analisi condotte su alcuni gruppi con immunodeficienza, sono incoraggianti. L'impatto socio-economico e sulla salute pubblica del vaccino migliorerebbe considerevolmente se fosse dimostrata la protezione contro lo zoster nella popolazione generale. A causa delle complicanze dello zoster, sono state utilizzate considerevoli somme per cure mediche in soggetti immunodepressi o anziani nei Paesi industrializzati ed è stato inoltre rilevato un aumento d'incidenza dello zoster nelle regioni colpite da HIV.

## **I vaccini anti-varicella**

I vaccini contro la varicella attualmente in commercio sono preparati con il ceppo Oka del VZV, modificato con passaggi sequenziali in differenti colture cellulari. Diverse formulazioni di tali vaccini attenuati sono state largamente testate e ne è stato autorizzato l'uso in Giappone, nella Repubblica di Corea, negli Stati Uniti e in alcuni Paesi europei. Alcuni tipi vengono somministrati a bambini di 9 mesi di età e oltre.

Dopo una singola dose, circa il 95% di bambini sani risulta sieroconvertito. Da un punto di vista logistico ed epidemiologico l'età ottimale per la vaccinazione è 12-24 mesi. In Giappone e in altri Paesi, una dose di vaccino è considerata sufficiente a qualunque età. Negli Stati Uniti, per adolescenti e adulti si raccomanda la somministrazione di due dosi di vaccino a 4-8 settimane l'una dall'altra ed è stata dimostrata una sieroconversione del 78% dopo la prima dose e del 99% dopo la seconda. I bambini di età inferiore a 13 anni ricevono invece una sola dose.

Studi di piccole dimensioni condotti su formulazioni diverse rispetto a quelle autorizzate negli Stati Uniti, mostrano che se il vaccino è somministrato nei 3 giorni successivi all'esposizione al VZV, ci si può aspettare un'efficacia immunitaria post-esposizione almeno del 90%. La varicella negli individui vaccinati è sostanzialmente meno severa rispetto ai non vaccinati. Ulteriori studi sono necessari per comprendere meglio l'efficacia post-esposizione dei prodotti attualmente disponibili, in particolare in caso di epidemia.

La vaccinazione per la varicella eseguita simultaneamente ad altre vaccinazioni in punti differenti e con differenti siringhe, risulta sicura e immunogenica quanto lo sarebbe se i vaccini venissero somministrati a diverse settimane d'intervallo l'una dall'altra. Tuttavia, il vaccino tetravalente, per morbillo, rosolia, parotite e varicella, dovrebbe includere una dose del costituente anti-varicella maggiore per indurre la stessa risposta immunitaria del vaccino monovalente anti-varicella. Il vaccino multivalente non è comunque ancora disponibile.

L'esperienza giapponese dimostra che l'immunità vaccinale contro la varicella ha una durata di almeno 10-20 anni. Negli Stati Uniti la vaccinazione nei bambini assicura una protezione del 70%-90% e superiore a 95% contro forme più severe per un periodo di 7-10 anni. Uno studio post-marketing svolto nel corso di un'epidemia di varicella in un day hospital ha mostrato un'efficacia del 100% rispetto alle forme severe e dell'86% contro la malattia. Il tasso di attacco nei bambini suscettibili non vaccinati è stato stimato dell'88%. È probabile, ma ancora non dimostrato, che venga acquisita una protezione anche contro lo zoster. Tuttavia, sia in Giappone che negli Stati Uniti, la copertura vaccinale nella popolazione è molto bassa e il VZV di tipo selvaggio continua a circolare svolgendo probabilmente un ruolo di richiamo post-vaccinale. Risulta quindi difficile per il momento valutare la durata della protezione di lungo termine indotta dal solo vaccino.

Negli individui immunodepressi, inclusi i malati con infezione da HIV avanzata, la vaccinazione anti-varicella è attualmente controindicata per paura di indurre una possibile varicella post-vaccinale disseminata. L'innocuità del vaccino è stata tuttavia testata in bambini HIV positivi asintomatici con un numero di CD4 >1000; inoltre, un vaccino anti-varicella ucciso è stato studiato in individui VZV positivi che avevano ricevuto un trapianto di midollo osseo, nei quali la somministrazione a dosi multiple ha permesso di ridurre la gravità dello zoster. Inoltre, nel corso di trial supervisionati, pazienti leucemici in remissione o con tumore solido prima del trattamento chemioterapico e individui uremici in attesa di trapianto hanno ricevuto il vaccino. Nella maggior parte dei casi, 1-2 dosi hanno conferito un'elevata protezione, provocando moderati effetti collaterali. È stata inoltre rilevata una diminuzione significativa dei tassi di zoster in questi pazienti.

## **Effetti avversi associati a vaccino**

Nei bambini sani gli effetti avversi alla vaccinazione si limitano a tumefazione o arrossamento locale nel punto di iniezione nelle prime ore successive alla vaccinazione (27%), e in qualche caso (<5%) da una varicella lieve accompagnata da eruzione nelle successive 4 settimane. In uno studio caso-controllo condotto su 900 bambini e adolescenti sani, i soli eventi avversi sono stati dolore e arrossamento nel punto di iniezione. Il vaccino era ugualmente ben tollerato da persone già immuni a cui inavvertitamente era stato somministrato. I rari casi di

zoster lieve successivo alla vaccinazione mostrano che i ceppi vaccinali attualmente utilizzati possono indurre latenza con un successivo rischio di riattivazione. Dopo la licenza di commercializzazione del vaccino, più di 10 milioni di dosi sono state distribuite negli Stati Uniti e il Vaccin Adverse Event Reporting System (VAERS) ha ricevuto segnalazioni di casi di encefalite, atassia, polmonite, trombocitopenia, artropatia e di eritema polimorfo verificatisi a seguito della vaccinazione. Questi eventi potrebbero non essere correlati con la vaccinazione e risultano molto meno numerosi di quanti se ne verificano dopo l'infezione naturale.

## **Controindicazioni alla vaccinazione contro la varicella**

Le controindicazioni sono: precedenti reazioni anafilattiche a un costituente del vaccino (compresa la neomicina); la gravidanza (il rischio potrebbe essere per il feto; l'inizio di una gravidanza deve essere evitato nelle 4 settimane successive alla vaccinazione); una malattia grave in corso; alterazioni immunitarie avanzate di ogni tipo.

Il trattamento per via sistemica con steroidi ( $>20$  mg/giorno negli adulti e  $>1$  mg/kg/giorno nei bambini), con esclusione degli individui con leucemia linfatica in stabile remissione è considerato una controindicazione per la vaccinazione. Episodi tra componenti della stessa famiglia di disturbi immunitari congeniti costituiscono una controindicazione relativa. Nel caso in cui individui immunodepressi ricevano erroneamente il vaccino si dispone fortunatamente sia di immunoglobuline anti-varicella-zoster (VZIG) sia di farmaci antivirali. Trasfusioni di sangue, plasma o immunoglobuline avvenute entro i 5 mesi che precedono la vaccinazione fino alle 3 settimane successive possono ridurre l'efficacia del vaccino. È sconsigliato l'uso di salicilati nelle 6 settimane successive alla vaccinazione al fine di evitare il rischio teorico di sviluppare la sindrome di Reye.

## **La posizione generale dell'OMS sui nuovi vaccini**

I vaccini destinati all'uso in sanità pubblica su larga scala devono:

- soddisfare i requisiti di qualità definiti nel documento informativo sulla qualità dei vaccini del GPV;<sup>1</sup>
- essere sicuri e avere un impatto significativo contro la malattia in questione in tutte le popolazioni target;
- se destinati a neonati o bambini piccoli, essere facilmente adattabili ai calendari vaccinali e ai tempi dei programmi nazionali di immunizzazione dell'infanzia;
- non interferire significativamente con la risposta immunitaria ad altri vaccini somministrati simultaneamente;
- essere formulati tenendo conto dei problemi tecnici che si possono incontrare, ad esempio, in termini di refrigerazione e di conservazione;
- avere prezzi appropriati ai differenti mercati.

---

<sup>1</sup> Documento non pubblicato WHO/VSQ/GEN/96.02. Disponibile su richiesta presso il GPV documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

## La posizione dell'OMS sui vaccini anti-varicella

Gli attuali vaccini anti-varicella sembrano soddisfare le direttive OMS, elencate precedentemente, se il loro uso è destinato a Paesi industrializzati. In una prospettiva mondiale, il prezzo e la modalità di conservazione risultano punti deboli; ad esempio, uno tra i vaccini attualmente disponibili deve necessariamente essere conservato a -15 °C e utilizzato entro 30 minuti dalla sua ricostituzione.

L'elevata probabilità che i bambini contraggano la varicella, nell'ambito di una struttura socio-economica che implica costi indiretti elevati per ogni caso, fa sì che la malattia sia relativamente importante nei Paesi industrializzati a clima temperato. Si stima che, in questi Paesi, la vaccinazione routinaria dei bambini abbia un buon rapporto costo/efficacia. Studi di sieroprevalenza hanno evidenziato sebbene con alcuni limiti, che la proporzione di adulti suscettibili è maggiore nei Paesi a clima tropicale rispetto ai Paesi a clima temperato. Di conseguenza, da un punto di vista di sanità pubblica, la varicella apparirebbe più importante nelle regioni tropicali, di quanto prima si pensasse, in particolare nei Paesi con elevata infezione endemica da HIV. L'impatto della varicella su scala mondiale deve essere ancora approfondito. D'altra parte, nella maggior parte dei Paesi in via di sviluppo, altri nuovi vaccini, incluso il vaccino per l'epatite B, il rotavirus, i vaccini coniugati anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b e anti-pneumococcico, avranno un impatto maggiore in termini di sanità pubblica e dovrebbero conseguentemente avere la priorità rispetto ai vaccini anti-varicella. L'OMS non raccomanda quindi per il momento di includere la vaccinazione anti-varicella nei programmi di vaccinazione routinaria dei Paesi in via di sviluppo.

Il vaccino può essere usato a livello individuale per proteggere adolescenti e adulti suscettibili o a livello di popolazione per coprire tutti i bambini nel quadro di un programma nazionale di vaccinazioni. La vaccinazione di adolescenti e adulti proteggerà i soggetti a rischio e non avrà nessuna conseguenza sull'epidemiologia della malattia nella popolazione. L'uso esteso di questo vaccino nel bambino avrà invece un significativo impatto sull'epidemiologia della malattia.

Se è possibile raggiungere e mantenere elevati tassi di copertura, la malattia potrebbe essere virtualmente eliminata. Se è possibile avere solo una copertura parziale, si verificherà uno "shift" epidemiologico, con il conseguente aumento del numero dei casi negli adolescenti e negli adulti. Bisogna dunque che i programmi di vaccinazione infantile puntino a un tasso di copertura elevato e duraturo.

Sebbene gli studi svolti in gruppi selezionati di individui immunodeficienti indichino che la vaccinazione nei bambini diminuisce anche il rischio di zoster, per ora il periodo di osservazione dall'introduzione del vaccino è troppo breve per trarre conclusioni definitive riguardo l'effetto preventivo contro lo zoster nella popolazione generale. Inoltre, per formulare indicazioni sull'utilizzo dei vaccini anti-varicella allo scopo di prevenire lo zoster negli adulti e negli anziani, è necessario condurre adeguati studi di vaccinazione su questi gruppi di età.

Raccomandazioni sul possibile uso del vaccino anti-varicella nel caso di particolari condizioni di immunodeficienza non rientrano nelle finalità di questo articolo. Numerosi gruppi di esperti come l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) negli Stati Uniti hanno fornito indicazioni a riguardo.



# VACCINI ANTI-PERTOSSE

Titolo originale

Pertussis vaccines. WER 1999; 74(18):137-44

<http://www.who.int/wer/pdf/1999/wer7418.pdf>

## La posizione dell'OMS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso il suo Dipartimento dei vaccini e dei prodotti biologici,<sup>1</sup> fornisce informazioni e raccomandazioni sui vaccini compresi nel programma Expanded Programme on Immunization (EPI). In accordo con il suo mandato globale, il Dipartimento sta ora assumendo un ruolo più esteso in questo campo e pubblica una serie di note informative regolarmente aggiornate su altri vaccini e combinazioni di vaccini contro malattie che hanno un impatto sulla sanità pubblica internazionale. Queste note informative riguardano in primo luogo l'uso dei vaccini nei programmi di immunizzazione su larga scala; la vaccinazione indirizzata alla protezione individuale, come quella che si pratica essenzialmente nel settore privato, può giovare ai programmi nazionali ma non è enfatizzata in questo documento. Le note informative sintetizzano le informazioni generali essenziali sulle malattie e i rispettivi vaccini e concludono con la posizione dell'OMS sul loro uso in un contesto globale. Le note informative sono state rivisitate da un numero di esperti interni ed esterni all'OMS e sono destinate principalmente ai responsabili nazionali di sanità pubblica e ai manager dei programmi di vaccinazione. Tuttavia, le note informative possono anche essere di interesse per le agenzie internazionali di finanziamento, per i produttori di vaccini, per la comunità medica e per i media scientifici.

## Sommario e conclusioni

La pertosse è una malattia altamente contagiosa causata dal *Bordetella pertussis*. Nel mondo tale agente batterico causa 20-40 milioni di casi di pertosse e circa 200000-400000 mila morti ogni anno. Anche se la pertosse può colpire ogni età, la maggior parte dei casi di malattia severa e la maggioranza delle morti sono osservate in età infantile e pediatrica.

I vaccini sono l'approccio più razionale nel controllo della pertosse. Per parecchie decadi i vaccini inattivati a cellula intera (wP) sono stati parte dei programmi nazionali di vaccinazione dell'infanzia riducendo consistentemente l'impatto della pertosse in sanità pubblica. Questi vaccini si producono in oltre 40 Paesi, inclusi quelli in via di sviluppo.

Attualmente, nel mondo, la copertura della vaccinazione anti-pertosse è circa dell'80%. La frequenza di reazioni avverse (ma di solito lievi) e l'insorgenza di eventi neurologici acuti o cronici associati ai vaccini a cellule intere, hanno incrementato lo sviluppo di una nuova generazione di vaccini della pertosse, i vaccini acellulari (aP). Questi vaccini, che contengono 1-5 componenti diversi di *B. pertussis*, si sono dimostrati efficaci e con meno effetti collaterali rispetto a quelli a cellula intera. Quindi, in molti Paesi, attualmente sono in commercio i vaccini aP. D'altra parte, il sospetto legame tra i vaccini a cellule intere e i rari casi di danno neurologico permanente non è stato confermato da studi accurati. Inoltre, i vaccini a cellule intere sono considerevolmente meno costosi e i più efficaci dei due tipi di vaccino hanno

<sup>1</sup> Precedentemente conosciuto come Global Programme for Vaccines and immunization, GPV)

performance analoghe. Entrambi i vaccini sono solitamente somministrati in combinazione con i tossoidi tetanico e difterico (DTwP o DtaP).<sup>2</sup>

- Per più di 4 decenni l'uso nei programmi di immunizzazione dei bambini di vaccino anti-pertosse a cellule intere di documentata qualità è stato altamente efficace nel prevenire la pertosse in tutto il mondo.
- I vaccini a cellule intere sono considerevolmente meno costosi dei vaccini acellulari. Perciò, nella maggior parte dei Paesi, i vaccini a cellule intere rimangono la scelta appropriata per i programmi vaccinali nella sanità pubblica.
- Mentre, rispetto alle reazioni avverse entrambi i vaccini sembrano avere lo stesso alto livello di sicurezza, le reazioni avverse lievi o medie, invece, sono meno comunemente associate con i vaccini acellulari.
- Livelli di efficacia simili a quelli ottenuti con i vaccini a cellula intera possono essere ottenuti con i prodotti acellulari, ma il livello di efficacia può variare considerevolmente tra i vaccini all'interno di ciascuno di questi due gruppi. Confronti attendibili di differenti vaccini acellulari e a cellula intera, sono possibili soltanto in studi che sono designati per questo scopo. Per questo motivo è difficile disegnare uno studio ottimale per confrontare adeguatamente i differenti antigeni candidati, e di conseguenza la scelta e il numero dei differenti antigeni dei vaccini acellulari ideali è ancora dibattuta.
- L'OMS incoraggia l'uso di vaccini acellulari di documentata qualità nei Paesi dove la vaccinazione anti-pertosse non è estesamente accettata a causa della reattogenicità del vaccino a cellule intere.
- I principali ostacoli all'uso esteso dei vaccini aP è rappresentato dal prezzo elevato e dalla durata della protezione sulla quale non sono ancora disponibili dati certi. Se questi argomenti possono essere risolti in modo soddisfacente, l'uso esteso di questo prodotto sarà incoraggiato nel lungo periodo.
- Aspetti che necessitano di ulteriore ricerca comprendono la durata della protezione dopo il ciclo primario con entrambi i tipi di vaccino, l'interferenza della componente pertosse acellulare quando usato in combinazione con altri vaccini, la capacità dell'aP di produrre un effetto di immunità di popolazione (*herd immunity*) e l'epidemiologia della pertosse nella popolazione adulta.

## Considerazioni generali

### Aspetti di sanità pubblica

Circa 20-40 milioni di casi di pertosse si verificano ogni anno in tutto il mondo, il 90% dei quali nei Paesi in via di sviluppo. Da 200000 a 400000 di questi pazienti, la maggior parte bambini, muoiono per questa malattia. Nel suo primo stadio catarrale, la pertosse è altamente contagiosa, con un tasso di attacco secondario di oltre il 90% tra i contatti domestici non immuni. I soggetti non trattati possono essere contagiati per 3 settimane o più dopo l'inizio dei tipici attacchi di tosse, anche se la contagiosità diminuisce rapidamente dopo lo stadio catarrale. La pertosse si verifica principalmente nei neonati e nei bambini, e la malattia severa e il decesso sono riportati principalmente nei neonati. Nei lattanti, ai periodi di apnea possono seguire gli spasmi tossigeni. La polmonite è una complicazione relativamente comune; attacchi epilettici ed encefalopatia si verificano più raramente. L'incidenza della pertosse negli adolescenti e negli adulti varia con la frequenza di esposizione alla *B. pertussis* e alla copertura vaccinale nella popolazione. Nei Paesi occidentali il 10-12% di tutti i casi sono stati riportati in persone di età >15 anni. Tuttavia, dati sulla reale incidenza sono scarsi, così come il decorso clinico atipico e

<sup>2</sup> In questo articolo i termini aP e wP indicano i vaccini combinati DTwP e DtaP.

l'infezione misconosciuta sono comuni in questo gruppo di età. In aggiunta, la conferma di laboratorio dei casi sospetti è, nella maggior parte dei casi, non disponibile. I portatori asintomatici di *B. pertussis* sembrano essere rari tra i bambini, e anche se gli adolescenti e gli adulti sono considerati un'importante sorgente di infezione, i tassi dei portatori in questi gruppi di età sono largamente non noti.

Attualmente, circa l'80% dei bambini nel mondo sono vaccinati contro la pertosse, la maggior parte dei quali hanno ricevuto la combinazione DTwP che è stata fortemente promossa dall'EPI. Nei Paesi in via di sviluppo, tra i bambini <5 anni, la vaccinazione ha ridotto la mortalità specifica da pertosse a circa 400000 dal 1997, prevenendo circa 750000 morti.

La vaccinazione con vaccini wP è frequentemente (1 su 2-10 iniezioni) associata con minori reazioni avverse, come rossore e gonfiore locali, febbre e irritabilità. Pianto prolungato e convulsioni sono meno comuni (1: 100), mentre episodi di ipotonia-iporesponsività sono rari (meno di 1: 2000). L'encefalopatia acuta può anche verificarsi in associazione temporale con la vaccinazione con wP, ma molto raramente (<1: 10,5 milioni). Negli anni '70 gli aspetti sulla sicurezza del vaccino portarono a ridurre l'accettazione di questo vaccino, e in alcuni Paesi industrializzati il vaccino wP fu sempre escluso dai programmi nazionali di immunizzazione con un drammatico incremento dei casi di pertosse. In anni recenti, con l'introduzione del vaccino aP, alcuni di questi Paesi sono tornati alla combinazione DTP, sostituendo il wP con aP.

Uno studio nazionale sull'encefalopatia nei bambini nel Regno Unito mostrò un modesto aumentato rischio di encefalopatia acuta (in primo luogo con manifestazioni convulsive) dopo la vaccinazione con DTP. Tuttavia, successive dettagliate revisioni di tutti gli studi disponibili da numerose fonti (United States Institute of Medicine - Advisory Committee for Immunization Practices - Associazioni pediatriche dell'Australia, Canada, Regno Unito e Stati Uniti) concludevano che i dati non dimostravano una relazione causale tra DtwP e disfunzione cronica del sistema nervoso nei bambini. Perciò, anche se gli attacchi febbrili e gli episodi ipotonic-iporesponsivi che possono seguire la DtwP preoccupano i genitori e i medici, non vi è evidenza scientifica che queste reazioni abbiano qualche conseguenza permanente nei bambini.

## L'agente patogeno

*Bordetella pertussis*, l'agente causale della pertosse, è un germe gram-negativo con affinità per le mucose dell'apparato respiratorio. Non sono state dimostrate significative variazioni antigeniche. *B. pertussis* è patogena solo per l'uomo. L'infezione è facilmente trasmessa con i contatti stretti, principalmente attraverso le goccioline di saliva. Oltre la tossina pertossica (PT), i fattori di virulenza sono rappresentati da: emoagglutinina filamentosa, fimbrie e pertactina. Dopo un periodo di incubazione di 7-10 giorni, gli individui suscettibili sviluppano sintomi catarrali inclusa la tosse che nei casi tipici sviluppa gradualmente attacchi parossistici. Durante la fase parossistica della malattia, l'eradicazione dei batteri con i farmaci, come l'eritromicina, non cambia significativamente il decorso clinico della malattia. Finora sembra essere molto poco comune lo sviluppo di una aumentata resistenza ai farmaci antimicrobici. La conferma batteriologica dei casi sospetti di pertosse è spesso tralasciata, in quanto la coltura della *B. pertussis* non sembra persistere oltre la fase catarrale, e poi richiede speciali terreni di coltura. Una malattia lieve simile alla pertosse nell'uomo, qualche volta, è causata da un agente strettamente correlato, *B. parapertussis*.

## **Risposta immunitaria**

La pertosse induce in una lunga protezione, anche se non per tutta la vita, contro le manifestazioni tipiche della malattia. Tuttavia la protezione può non essere completa poiché l'infezione può passare facilmente inosservata o manifestarsi sotto una forma atipica, specialmente negli adulti, in persone presumibilmente immuni. Inoltre, i nati da madri che hanno avuto la pertosse non necessariamente sono protetti. Perciò, dopo una precedente infezione, per sostenere una valida immunità, può essere richiesta un'occasionale esposizione a ceppi di *B. pertussis* circolanti nella comunità. Anche se il livello di anticorpi verso la tossina pertossica o verso l'emoagglutinina filamentosa sono qualche volta usati come indicatori sierologici di protezione, la mancanza di termini di correlazione di immunità generalmente accettati e l'assenza di modelli animali ostacolano la valutazione di nuovi candidati vaccini anti-pertosse e rendono difficile il controllo dell'omogeneità della produzione.

## **Giustificazione per il controllo vaccinale**

Prima dell'uso esteso del vaccino anti-pertosse nei programmi routinari di vaccinazione dell'infanzia, la pertosse era un considerevole problema di sanità pubblica nei Paesi sviluppati, e in quelli in via di sviluppo. Data l'alta contagiosità della malattia, vi erano sempre molti casi secondari tra i contatti non immuni. Anche se il trattamento profilattico con antibiotici nel periodo di incubazione di solito previene la malattia, la difficoltà di una diagnosi precoce, il costo relativo e le preoccupazioni di ordine ecologico di favorire la comparsa di una farmacoresistenza limitano il trattamento profilattico dei contatti individuali selezionati.

## **Vaccini anti-pertosse a cellule intere (wP)**

La vaccinazione dei neonati con i vaccini anti-pertussici a cellule intere secondo i calendari vaccinali approvati, di solito è associata a quelle contro il tetano e la difterite, e ha mostrato un'efficacia dell'80% o più, e in Paesi con buona copertura vaccinale la morbosità e la mortalità da pertosse sono state ridotte a livelli bassi. Tuttavia, in anni recenti un incremento nell'incidenza di pertosse, particolarmente in bambini più grandi e negli adulti è stato riportato in un certo numero di Paesi inclusi Australia, Canada, Stati Uniti e parecchi altri Paesi in Europa. Le ragioni di questo incremento non sono note in gran parte, ma la qualità sub-ottimale del vaccino a cellule intere interessato e la ciclica variazione nel modo di presentarsi della malattia possono aver aumentato l'effetto della riduzione dell'immunità da vaccino in certi Paesi. Mentre l'insuccesso a mantenere alte coperture del ciclo primario regolarmente ha come effetto aumentate morbosità e mortalità da pertosse, specie nei più giovani gruppi di età, altri meccanismi possono verosimilmente spiegare un aumento della riportata morbosità nei gruppi di età più vecchi, tra cui un'intensificata sorveglianza e una maggiore attenzione a questo problema. Perciò, se l'esposizione occasionale alla *B. pertussis* serve a sostenere l'immunità indotta dal vaccino, è immaginabile che l'aumentata morbosità da pertosse si verificherà tra i bambini più grandi e gli adulti in comunità dove tale esposizione è ridotta sotto un livello critico.

I vaccini a cellule intere di riconosciuta buona qualità sono già disponibili e costano pochi centesimi di dollaro per dose nei Paesi in via di sviluppo. Inoltre, parecchi di questi Paesi producono un numero sufficiente di dosi per il loro fabbisogno nazionale. Dovrebbe essere studiato attentamente da questi Paesi, alla luce dei loro piani a lungo termine, l'impatto del

passaggio verso la produzione di vaccini acellulari rispetto al proseguimento della produzione di quelli a cellule intere. Studi di costo-beneficio sui vaccini a cellule intere usati in tutto il mondo hanno chiaramente documentato il loro valore nei Paesi industrializzati.

Argomenti sulla sicurezza del vaccino a cellule intere hanno reso, in alcuni Paesi, piuttosto controversa la vaccinazione routinaria dei bambini contro la pertosse, portando allo sviluppo di una nuova generazione di vaccini basati su componenti batterici selezionati, piuttosto che su cellule intere inattivate.

## Vaccini anti-pertosse acellulari (aP)

I primi vaccini acellulari furono sviluppati in Giappone, ove furono ammessi per la vaccinazione dei bambini dell'età di due o più anni nel 1981, e per neonati all'età di tre mesi nel 1989. La prima combinazione DTaP fu ammessa negli Stati Uniti nel 1991, come prima alternativa ai *boosters* DTwP nei bambini che avevano fatto il ciclo di base con DTwP. La vaccinazione con aP, con inizio all'età di due mesi, con o senza i tossoidi DT, è ora inclusa nei programmi di vaccinazione routinaria dell'età infantile in molti Paesi. Non si sa se la durata della protezione con vaccino aP sia la stessa del vaccino wP.

La ridotta reattogenicità dei vaccini aP verosimilmente ha aumentato la disponibilità della popolazione ad accettare la vaccinazione anti-pertosse, avendo così un impatto positivo sulle attitudini del pubblico verso la vaccinazione dell'infanzia in generale. Inoltre la diminuita reattogenicità di questi prodotti incoraggia la convinzione dell'utilità delle dosi *booster* successive al ciclo primario.

I migliori vaccini wP e aP, mostrano la stessa efficacia nel prevenire la pertosse tipica. Tutti i vaccini aP contengono la tossina pertossica inattivata, che nella maggior parte dei casi è combinata con l'emoagglutinina fialmentosa e, qualche volta, con componenti addizionali della *B. pertussis*, come fimbrie e pertactina. In studi multicentrici recentemente effettuati in Germania, Italia e Svezia, i vaccini DTaP si sono dimostrati meno reattogeni rispetto ai DTwP in termini di febbre alta, attacchi epilettici ed episodi ipotonici-iporesponsivi. Differenze nel disegno dello studio, nella preparazione del vaccino e nella popolazione in studio, complicano i confronti diretti all'interno del gruppo dei vaccini aP come pure tra i vaccini aP e wP. Un numero di vaccini aP sono adesso disponibili, sia in forma singola che nella forma combinata, con o senza l'aggiunta dell'epatite B o dell'*Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) o del vaccino antipoliomielitico (IPV). Sembrano essere molto rare le controindicazioni per il DtaP. Come per il DTwP i neonati HIV positivi dovrebbero ricevere il vaccino. Oltre all'uso nel ciclo primario, la minore reattogenicità dei vaccini aP dovrebbe aumentarne l'uso nella quarta e quinta dose a 2 anni (18-24 mesi), e a 4-7 anni, dove raccomandato.

## La posizione generale dell'OMS sui nuovi vaccini

I vaccini destinati all'uso in sanità pubblica su larga scala devono:

- soddisfare i requisiti di qualità definiti nel documento informativo sulla qualità dei vaccini del GPV<sup>3</sup>;

---

<sup>3</sup> Documento non pubblicato WHO/VSQ/GEN/96.02. Disponibile su richiesta presso il VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

- essere sicuri e avere un impatto significativo contro la malattia in questione in tutte le popolazioni target;
- se destinati a neonati o bambini piccoli, essere facilmente adattabili ai calendari vaccinali e ai tempi dei programmi nazionali di immunizzazione dell'infanzia;
- non interferire significativamente con la risposta immunitaria ad altri vaccini somministrati simultaneamente;
- essere formulati tenendo conto dei problemi tecnici che si possono incontrare, ad esempio, in termini di refrigerazione e di conservazione;
- avere prezzi appropriati ai differenti mercati.

## La posizione dell'OMS sui vaccini anti-pertosse

Vi sono grandi differenze nel contenuto, modalità di preparazione ed efficacia dei vaccini aP e wP. Tuttavia estesi trials clinici hanno dimostrato che i vaccini più efficaci di entrambe le categorie proteggono più dell'80% dei riceventi dalla malattia clinica. Una volta raggiunta un'alta copertura vaccinale e fatto in modo che essa sia mantenuta, tali vaccini elimineranno la pertosse come problema di sanità pubblica. Allo stesso tempo, una recente esperienza illustra l'importanza di assicurare una documentata alta qualità dei vaccini wP usati nei programmi di immunizzazione nazionali.

Nessuna relazione causale è stata identificata tra vaccinazione con wP o aP e danno cerebrale permanente o morte. In termini di arrossamento e gonfiore nel punto di iniezione, febbre, agitazione, pianto prolungato, convulsioni febbrili ed episodi ipotonici-iporesponsivi, i vaccini aP mostrano qualche miglioramento rispetto ai vaccini wP. Una migliore informazione sulla frequenza (seppure esiste) di eventi avversi rari e gravi associati con il vaccino aP potrà essere ottenuta realizzando studi post-marketing sulla sicurezza.

Non vi è nessuna indicazione di interferenza immunologica clinicamente significativa tra aP e altri vaccini somministrati simultaneamente in differenti siti. Tuttavia la ridotta immunogenicità del vaccino Hib quando combinato con alcuni vaccini aP desta preoccupazione e necessità di ulteriore delucidazione.

Poco si sa della durata della protezione dei vaccini aP e wP nelle popolazioni senza intercorrenti infezioni pertussiche e senza portatori di *B. pertussis*. Allo stesso modo, il possibile effetto dei rispettivi vaccini sulla colonizzazione faringea della *B. pertussis* e sulla pertosse media tra gli adolescenti e gli adulti necessita di essere meglio determinata, considerando il possibile ruolo dei giovani adulti nell'epidemiologia della malattia. Un'aumentata sorveglianza è richiesta per valutare la reale protezione di lungo periodo data da entrambi i vaccini aP e wP.

Sebbene molti studi comparativi tra i vaccini aP e i vaccini wP siano stati condotti finora solo in Paesi industrializzati, in principio ci si aspetta che i nuovi vaccini DTaP siano pienamente efficaci in tutte le regioni del mondo. Tuttavia, i costi di sviluppo considerevolmente più alti dei vaccini aP rispetto a quelli wP fanno sì che i prezzi per dose siano difficilmente alla portata della maggior parte dei Paesi in via di sviluppo. D'altra parte, in quei Paesi dove è stata esclusa la componente wP dai vaccini combinati DTP per paura di seri effetti collaterali, il vaccino aP può rappresentare un prerequisito perché la popolazione accetti la vaccinazione antipertussica come parte dei programmi di vaccinazione dell'infanzia.

# VACCINI ANTI-EPATITE A

*Titolo originale*

Hepatitis A vaccines. *WER* 2000; 75(5):38-44

<http://www.int/wer/pdf/2000/wer7505.pdf>

## La posizione dell'OMS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso il suo Dipartimento dei vaccini e dei prodotti biologici,<sup>1</sup> fornisce informazioni e raccomandazioni sui vaccini compresi nel programma Expanded Programme on Immunization (EPI). In accordo con il suo mandato globale, il Dipartimento sta ora assumendo un ruolo più esteso in questo campo e pubblica una serie di note informative regolarmente aggiornate su altri vaccini e combinazioni di vaccini contro malattie che hanno un impatto sulla sanità pubblica internazionale. Queste note informative riguardano in primo luogo l'uso dei vaccini nei programmi di immunizzazione su larga scala; la vaccinazione indirizzata alla protezione individuale, come quella che si pratica essenzialmente nel settore privato, può giovare ai programmi nazionali ma non è enfatizzata in questo documento. Le note informative sintetizzano le informazioni generali essenziali sulle malattie e i rispettivi vaccini e concludono con la posizione dell'OMS sul loro uso in un contesto globale. Le note informative sono state rivisitate da un numero di esperti interni ed esterni all'OMS e sono destinate principalmente ai responsabili nazionali di sanità pubblica e ai manager dei programmi di vaccinazione. Tuttavia, le note informative possono anche essere di interesse per le agenzie internazionali di finanziamento, per i produttori di vaccini, per la comunità medica e per i media scientifici.

## Sommario e conclusioni

L'epatite A è una malattia acuta del fegato, di solito autolimitante, causata dal virus dell'epatite A (HAV). Il virus è trasmesso da persona a persona principalmente per via fecale-orale. L'incidenza dell'epatite A è strettamente correlata allo sviluppo socio-economico e studi sieroepidemiologici mostrano che la prevalenza degli anticorpi anti-HAV nella popolazione generale varia dal 15% a quasi il 100% in differenti parti del mondo. Si stima che circa 1,5 milioni di casi sintomatici di epatite A si verificano ogni anno. Nei bambini l'infezione è di solito asintomatica, mentre la malattia conclamata si verifica più frequentemente tra gli adulti. L'infezione induce un'immunità permanente.

In aree a bassa endemia, l'epatite A di solito si manifesta in casi isolati tra le persone appartenenti a gruppi ad alto rischio oppure come epidemie che coinvolgono un piccolo numero di persone. In aree altamente endemiche, la maggior parte delle persone si infettano in modo asintomatico durante l'infanzia e l'epatite A conclamata non è comune. Nei Paesi a bassa o intermedia endemia, la malattia nell'adulto è più frequente e può quindi rappresentare un importante problema medico ed economico.

Attualmente sono disponibili a livello internazionale 4 vaccini inattivati; tutti sono sicuri ed efficaci con una protezione di lunga durata. Nessuno dei 4 vaccini è registrato per essere utilizzato in bambini di età inferiore a un anno.

<sup>1</sup> Precedentemente conosciuto come Global Programme for Vaccines and immunization, GPV.

## Considerazioni generali

### Aspetti di sanità pubblica

L'epatite A è una malattia acuta del fegato, di solito autolimitante, causata dal virus HAV. Questo virus è presente in tutto il mondo e causa circa 1,5 milioni di casi conclamati ogni anno. L'uomo rappresenta l'unico serbatoio del virus. La trasmissione si verifica principalmente per via fecale-orale, ed è strettamente associata a condizioni sanitarie mediocri. I modi più comuni di trasmissione comprendono contatti personali stretti con una persona infetta e l'ingestione di cibi e acqua contaminata. Il virus è escreto con le feci di persone sia con infezione sintomatica che asintomatica. In condizioni favorevoli l'HAV può sopravvivere nell'ambiente per mesi. La trasmissione ematica dell'HAV è possibile ma è molto meno comune.

Il periodo di incubazione medio è 28 giorni ma può variare da 15 a 50 giorni. Approssimativamente 10-12 giorni dopo l'infezione la presenza del virus può essere dimostrata nel sangue e nelle feci. In generale, una persona raggiunge il massimo dell'infettività da 14-21 giorni prima dell'inizio dei sintomi a 1 settimana dopo.

Gli anticorpi contro l'HAV si sviluppano in risposta all'infezione e la sieroprevalenza può essere usata come marcatore della trasmissione virale in una comunità. La prevalenza più bassa è stata rilevata nei paesi nordici (circa il 15%) mentre in altre parti dell'Europa e dell'Australia, Giappone e Stati Uniti, il 40%-70% della popolazione adulta ha anticorpi dimostrabili contro l'HAV. Praticamente tutti gli adulti che vivono nelle aree in via di sviluppo del mondo hanno un'evidenza sierologica di una precedente infezione.

Il rischio di malattia sintomatica che si sviluppa dopo infezione con HAV è direttamente correlata all'età. Nei bambini di età inferiore a 6 anni, l'infezione HAV è, di solito, asintomatica e solo il 10% sviluppa un ittero. Tra i bambini più grandi e gli adulti, l'infezione di solito causa una malattia sintomatica e l'ittero è presente in più del 70% dei casi. Per questo motivo le regioni ad alta endemia sono caratterizzate da infezione asintomatiche nell'infanzia, mentre l'insorgenza di forme conclamate è occasionale.

Ai fini pratici, il mondo può essere diviso in aree a bassa, intermedia e alta endemia, anche se vi possono essere differenze regionali entro un determinato Paese. In aree a bassa endemia la malattia colpisce principalmente gli adolescenti e gli adulti in gruppi ad alto rischio (omosessuali, utilizzatori di droghe iniettabili), persone che viaggiano verso Paesi a endemia intermedia e alta, e in certe sub popolazioni (es. comunità religiose chiuse). In alcuni di questi gruppi si possono verificare anche periodiche epidemie di epatite A. In aree a bassa endemia si verificano occasionali epidemie dovute a cibo e acqua contaminati.

In aree a endemia intermedia, la trasmissione nella comunità generale avviene per contagio da persona a persona, spesso con periodiche epidemie. In questi Paesi, molti individui non acquisiscono l'infezione nella prima infanzia, ma in seguito quando l'epatite sintomatica si verifica più frequentemente. In queste aree, la maggior parte dei casi si verifica alla fine dell'infanzia o all'inizio dell'età adulta.

Nelle aree ad alta endemia, dove il rischio di contrarre infezione nel corso della vita è maggiore del 90%, la maggior parte delle infezioni si verificano nella prima infanzia e sono asintomatiche. Perciò, l'epatite A con manifestazioni cliniche è vista raramente in questi Paesi.

I Paesi in transizione da economie in via di sviluppo a economie sviluppate, gradualmente passeranno da una endemicità alta a una intermedia, ed è probabile che l'epatite A diventerà un problema più serio in queste aree.

Benché l'epatite A evolva spontaneamente verso la guarigione e raramente è fatale, la malattia può avere un importante impatto economico, specie nei Paesi con tassi di incidenza bassi o intermedi. In una regione degli Stati Uniti a bassa endemia, utilizzando i dati di

sorveglianza dal 1989 si è stimato un costo annuale per spese mediche e per perdita di lavoro di circa 200 milioni di dollari.

- Prima di prendere decisioni sulle politiche nazionali in materia di vaccinazioni contro l'epatite A, dovrebbero essere considerati con attenzione i risultati di appropriati studi epidemiologici e costo-beneficio. Come parte del processo decisionale, si dovrebbe pesare l'impatto in termini di sanità pubblica dell'epatite A rispetto all'impatto di altre infezioni prevenibili con vaccino, comprese le malattie causate da epatite B, *Haemophilus influenzae* di tipo b, rosolia e febbre gialla.
- In Paesi ad alta endemicità, quasi tutti gli abitanti contraggono l'infezione da HAV nell'infanzia, ma resta asintomatica ed effettivamente previene l'epatite A clinica nell'adolescenza e nell'età adulta. In questi Paesi, non sono raccomandati programmi di vaccinazione su vasta scala.
- In Paesi ad endemicità intermedia nei quali una proporzione relativamente grande di popolazione adulta è suscettibile all'HAV, e dove l'epatite A rappresenta un peso significativo per la sanità pubblica, può essere considerata la vaccinazione su vasta scala dell'infanzia come supplemento all'educazione sanitaria e a migliorate condizioni igieniche.
- Nelle regioni a bassa endemicità, la vaccinazione contro l'epatite A è indicata per gli individui che presentano un maggiore rischio di contrarre l'infezione, come i viaggiatori che si recano in aree ad endemicità intermedia o alta.

## L'agente patogeno e la malattia

L'HAV fa parte della famiglia delle Picornaviridae che comprende sia gli enterovirus che i rinovirus della specie umana. Essendo il solo componente della specie, esso costituisce un proprio genere detto hepatovirus. L'HAV è un virus nudo (non-enveloped) di 27-28 nanometri di diametro senza caratteri morfologici che lo differenziano da altri picornavirus. Quattro strutture proteiche formano la capsula attorno al genoma di RNA. I siti per la neutralizzazione degli anticorpi anti-HAV sono principalmente contenuti in 2 di queste proteine. Nonostante siano stati identificati 6 genotipi di HAV sembra che non ci siano variazioni sierologiche rilevabili in questi siti di neutralizzazione. Il virus è relativamente stabile a pH basso e a temperature moderate, ma è inattivato dalle alte temperature (quasi istantaneamente a 85 °C /185 °F) e dal cloro.

L'HAV non è citopatico di per sé e il danno epatico è causato da una risposta immune cellulo-mediata.

Il decorso clinico della forma sintomatica acuta è indistinguibile da altri tipi di epatite virale acuta. I sintomi tipici comprendono febbre, malessere, anoressia, nausea e disturbi addominali seguiti da urine scure e ittero. La severità della malattia e la mortalità aumentano nei gruppi di età più avanzata. La convalescenza che segue l'epatite A può essere lenta ed è caratterizzata da fatica, nausea e riduzione dell'appetito. Complicazioni dell'epatite A comprendono l'epatite recidivante, l'epatite colostatica e l'epatite fulminante. Quest'ultima si verifica in circa lo 0,01% delle infezioni sintomatiche ed è caratterizzata da un rapido deterioramento della funzionalità epatica e da un tasso di letalità molto alto. Non esiste l'infezione cronica e attualmente non è disponibile una terapia antivirale specifica.

La diagnosi eziologica si fa con la dimostrazione degli anticorpi IgM anti-HAV nel siero. Il riscontro del virus o dell'antigene virale nelle feci è di limitato valore nella diagnosi routinaria.

## **Risposta immunitaria protettiva**

Anticorpi protettivi si sviluppano in risposta all'infezione e persistono per tutta la vita. Il ruolo protettivo degli anticorpi anti-HAV è stato dimostrato dalla protezione contro l'epatite A dopo immunizzazione passiva con immunoglobuline sieriche. L'effetto della immunità mucosale sull'infezione HAV non è nota.

## **Giustificazione per il controllo vaccinale**

Benché di solito sia una malattia autolimitante senza serie sequele e con un basso tasso di letalità, la sofferenza per l'uomo può essere considerevole. Inoltre i costi diretti e indiretti comprendenti le misure di controllo delle infezioni possono comportare un considerevole impegno economico per la società. Un'analisi fatta negli Stati Uniti sui costi e i vantaggi suggerisce che i programmi di immunizzazione su larga scala potrebbero fornire vantaggi economici per alcune comunità. Tuttavia, in base ai diversi costi associati con la malattia e la vaccinazione (sia il costo del vaccino che la somministrazione), la valutazione costo-beneficio varia considerevolmente tra i differenti Paesi.

A lungo termine, lo sviluppo socio-economico ridurrà la trasmissione dell'epatite A attraverso un miglioramento delle condizioni sanitarie e dell'educazione alla salute. Sfortunatamente in alcune parti del mondo lo sviluppo socio-economico è lento. Nessun farmaco al momento è disponibile e i farmaci antivirali non rappresentano una valida alternativa ai vaccini. Le immunoglobuline possono essere usate per la profilassi pre- e post - esposizione, ovvero prima di entrare in un'area endemica o dopo la probabile esposizione all'HAV. Tuttavia, l'immunizzazione passiva con le immunoglobuline dà solo una protezione a breve termine (3-5 mesi) ed è relativamente costosa se confrontata con l'immunità di lungo periodo conferita dalla vaccinazione.

Diversi vaccini contro l'epatite A sono oggi disponibili: essi sono altamente efficaci e danno una protezione di lunga durata negli adulti e nei bambini più grandi di 1-2 anni di età. In Paesi dove la forma sintomatica è un importante problema di sanità pubblica, è probabile che la vaccinazione sia un'efficace misura di sanità pubblica per la lotta contro la malattia.

## **I vaccini anti-epatite A**

Le tecniche per la coltura dell'HAV su cellule hanno reso possibile di ottenere sufficienti quantità di virus per la produzione di vaccini. Sono stati sviluppati numerosi vaccini inattivati o vivi contro l'epatite A, ma solamente 4 vaccini inattivati sono attualmente disponibili a livello internazionale. Questi 4 vaccini sono simili sotto il profilo dell'efficacia e degli effetti collaterali. Si somministrano per via parenterale in due dosi separate da un intervallo di 6-18 mesi. La dose di vaccino, il calendario vaccinale, l'età per la quale il vaccino è registrato e se vi è una formulazione pediatrica e per adulti, varia da produttore a produttore. Nessun vaccino è omologato per bambini inferiori a 1 anno di età.

Tre dei vaccini sono preparati a partire dall'HAV da colture di fibroblasti umani. Dopo purificazione dalle cellule lisate, la preparazione di HAV è inattivata con formalina ed è assorbita su idrossido di alluminio che funge da adiuvante. Un vaccino è formulato senza conservante; gli altri due sono preparati con fenossietanolo come conservante.

Il quarto vaccino è preparato a partire dall'HAV purificato, estratto da colture di cellule diploidi umane infettate e inattivate con formalina. Questa preparazione è assorbita a vescicole biodegradabili di fosfolipidi, di 150 nm di diametro, e bloccati con la neuraminidasi e l'emoagglutinina influenzale. Si ritiene che questi virosomi si indirizzino direttamente contro cellule che presentano anticorpi principalmente contro l'influenza; come pure macrofagi, stimolando così una rapida proliferazione di cellule B e T indotta dal vaccino, nella maggioranza dei vaccinati.

In diversi Paesi fin dal 1996, è stato registrato un vaccino combinato A inattivato + B ricombinante da usare in bambini oltre 1 anno di vita. Viene usato un calendario vaccinale a 3 dosi, ai tempi 0, 1 e 6 mesi.

I vaccini per l'epatite A sono tutti altamente immunogeni. Quasi il 100% degli adulti svilupperà livelli protettivi di anticorpi entro 1 mese dopo una singola dose di vaccino. Simili risultati si ottengono in bambini e adolescenti nei Paesi in via di sviluppo e nei Paesi sviluppati. L'efficacia protettiva del vaccino contro la malattia conclamata è stata determinata in due trials clinici di grandi proporzioni. Tra circa 40000 bambini thailandesi da 1 a 16 anni l'efficacia protettiva fu del 94% (Intervallo di confidenza - IC 95%: 82-99%) dopo due dosi di vaccino somministrate con un intervallo di 1 mese. Tra circa 1000 bambini di età compresa tra i 2 e i 16 anni che vivevano in una comunità altamente endemica negli Stati Uniti, l'efficacia di una dose di vaccino fu del 100% (IC 95%: 87-100%).

Benché una dose di vaccino conferisca una protezione almeno a breve termine, i produttori raccomandano generalmente due dosi per assicurare una protezione di lunga durata. In studi che valutano la durata della protezione di due o più dosi di vaccino dell'epatite A, il 99%-100% dei soggetti vaccinati avevano livelli di anticorpi indicativi di protezione per 5-8 anni dopo la vaccinazione. Modelli cinetici che valutano la decadenza degli anticorpi, indicano che la durata della protezione probabilmente è di almeno 20 anni, e verosimilmente per tutta la vita.

Studi di sorveglianza post-marketing sono necessari per monitorare la protezione a lungo termine indotta dal vaccino, e per determinare la necessità di dosi *booster* di vaccino specialmente per quelle aree a bassa endemia dove il *booster* naturale non si verifica.

Milioni di persone sono state vaccinate contro l'epatite A. Gli attuali vaccini sono ben tollerati e non sono stati rilevati eventi avversi seri a essi statisticamente correlati. Le controindicazioni comprendono l'allergia conosciuta a qualche componente del vaccino. Il vaccino può essere somministrato contemporaneamente a tutti gli altri vaccini inclusi nel programma EPI e con i vaccini comunemente usati per i viaggi internazionali. La contemporanea somministrazione di immunoglobuline non sembra influire significativamente sulla formazione di anticorpi protettivi.

## La posizione generale dell'OMS sui nuovi vaccini

I vaccini destinati all'uso in sanità pubblica su larga scala devono:

- soddisfare i requisiti di qualità definiti nel documento informativo sulla qualità dei vaccini del GPV;<sup>2</sup>
- essere sicuri e avere un impatto significativo contro la malattia in questione in tutte le popolazioni target;

---

<sup>2</sup> Documento WHO/VSQ/GEN/96.02. Disponibile presso il VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

- se destinati a neonati o bambini piccoli, essere facilmente adattabili ai calendari vaccinali e ai tempi dei programmi nazionali di immunizzazione dell'infanzia;
- non interferire significativamente con la risposta immunitaria ad altri vaccini somministrati simultaneamente;
- essere formulati tenendo conto dei problemi tecnici che si possono incontrare, ad esempio, in termini di refrigerazione e di conservazione;
- avere prezzi appropriati ai differenti mercati.

## La posizione dell'OMS sui vaccini anti-epatite A

I vaccini anti-epatite A attualmente disponibili sono tutti di buona qualità e in linea con le raccomandazioni dell'OMS di cui sopra. Tuttavia, essi non sono registrati per bambini di età inferiore a un anno. Infatti l'efficacia è variabile a causa dell'interferenza degli anticorpi materni acquisiti passivamente. Benché gli attuali vaccini conferiscano una protezione a lungo termine se somministrati in due dosi con un intervallo di 6-18 mesi, alti livelli di immunità sono ottenuti già dopo la prima dose. La durata della protezione conferita da un'unica dose dovrebbe essere ulteriormente studiata.

La pianificazione di programmi di immunizzazione su larga scala contro l'epatite A dovrebbe comprendere accurate analisi costo-beneficio e di sostenibilità di differenti e appropriate strategie di prevenzione dell'epatite A, come anche una valutazione di possibili conseguenze epidemiologiche a lungo termine della vaccinazione con differenti livelli di copertura vaccinale.

In Paesi dove l'epatite A è altamente endemica, l'esposizione all'HAV è praticamente universale prima dell'età di 10 anni. In tali Paesi la forma sintomatica dell'epatite A è un problema minore di sanità pubblica che non giustifica la scelta di una vaccinazione su larga scala.

Nei Paesi sviluppati a bassa endemia di epatite A e con alti tassi di malattia in specifiche popolazioni ad alto rischio, la vaccinazione di queste popolazioni dovrebbe essere raccomandata. I gruppi ad alto rischio comprendono i tossicodipendenti, gli omosessuali, le persone che viaggiano in aree ad alto rischio e certi gruppi etnici e religiosi. È da notare, tuttavia, che i programmi vaccinali rivolti a specifici gruppi ad alto rischio possono avere solo un modesto impatto sull'incidenza totale della malattia a livello nazionale.

In aree a endemia intermedia, dove la trasmissione in comunità è principalmente da persona a persona (spesso con epidemie locali), il controllo dell'epatite A può essere raggiunto attraverso estesi programmi di vaccinazione.

Le raccomandazioni per la vaccinazione anti-epatite A in situazioni di epidemia dipendono dall'epidemiologia dell'epatite A di quella comunità e dalla possibilità di implementare rapidamente un programma esteso di vaccinazione. L'uso del vaccino per controllare epidemie entro una comunità è stato proficuo in comunità piccole e chiuse quando la vaccinazione è iniziata proprio all'inizio dell'epidemia e quando si è raggiunta un'alta copertura di diverse coorti di età. Gli sforzi vaccinali devono essere accompagnati da programmi di educazione sanitaria e da un miglioramento dell'organizzazione sanitaria.

Nonostante l'impatto della malattia associato all'epatite A sia considerevole in molti Paesi, la decisione di includere il vaccino anti-epatite A nei programmi routinari di immunizzazione dell'infanzia, deve essere presa tenendo conto di tutte le vaccinazioni possibili: contro l'epatite B, l'*Haemophilus influenzae* tipo b, la rosolia, la febbre gialla, e, nel prossimo futuro, lo pneumococco, tutti di grande rilevanza in sanità pubblica.

## VACCINI ANTI-ROSOLIA

*Titolo originale*

Rubella vaccines. *WER* 2000; 75(20):161-70

<http://www.int/wer/pdf/2000/wer7520.pdf>

### La posizione dell'OMS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso il suo Dipartimento dei vaccini e dei prodotti biologici,<sup>1</sup> fornisce informazioni e raccomandazioni sui vaccini inseriti nel programma generale di immunizzazione Expanded Programme of Immunization (EPI). In accordo con il suo mandato globale, il GPV sta ora assumendo un ruolo più esteso in questo campo e pubblica una serie di note informative regolarmente aggiornate su altri vaccini e combinazioni di vaccini contro malattie che hanno un impatto sulla sanità pubblica internazionale. Queste note informative riguardano in primo luogo l'uso dei vaccini nei programmi di immunizzazione su larga scala; la vaccinazione indirizzata alla protezione individuale, come quella che si pratica essenzialmente nel settore privato, può giovare ai programmi nazionali ma non è enfatizzata in questo documento. Le note informative sintetizzano le informazioni generali essenziali sulle malattie e i rispettivi vaccini e concludono con la posizione dell'OMS sul loro uso in un contesto globale. Le note informative sono state rivisitate da un numero di esperti interni ed esterni all'OMS e sono destinate principalmente ai responsabili nazionali di sanità pubblica o ai manager dei programmi di vaccinazione. Tuttavia, le note informative possono anche essere di interesse per le agenzie internazionali di finanziamento, per i produttori di vaccini, per la comunità medica e per i media scientifici.

### Sommario e conclusioni

La rosolia è presente in tutto il mondo, e normalmente è una malattia benigna dell'infanzia. Tuttavia, se contratta nel periodo iniziale della gravidanza può causare la morte del feto o la sindrome della rosolia congenita (SRC), caratterizzata da malformazioni multiple, particolarmente a livello cerebrale, cardiaco, oculare e uditivo. La SRC è una causa importante di sordità, cecità e ritardo mentale nei Paesi dove l'infezione rubeolica nella forma acquisita (rosolia post-natale) non è stata controllata o eliminata.

Nonostante l'impatto della SRC non sia ben definito in tutti i Paesi, si stima che, nei soli Paesi in via di sviluppo, si verifichino ogni anno più di 100000 casi di SRC. Le cure necessarie per ogni singolo caso di SRC sono molto costose a causa delle invalidità permanenti causate da questa condizione. Studi di costo-beneficio effettuati sia in Paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo hanno dimostrato che, in quei Paesi dove il livello di copertura supera l'80%, i benefici della vaccinazione anti-rosolia superano i costi, se essa è associata alla vaccinazione anti-morbillo.

L'obiettivo principale della vaccinazione anti-rosolia è quello di prevenire l'insorgenza dell'infezione congenita, inclusa la SRC. Due approcci sono raccomandati: (a) prevenzione della sola SRC attraverso la vaccinazione delle ragazze adolescenti e/o delle donne in età fertile;

---

<sup>1</sup> Precedentemente chiamato Global Programme for Vaccines and immunization (GPV).

oppure (b) eliminazione della rosolia e della SRC attraverso la vaccinazione universale dei lattanti e dei bambini (con o senza campagne di massa), attraverso la sorveglianza, e assicurando una buona immunità nella popolazione femminile in età fertile.

I vaccini anti-rosolia attualmente registrati e maggiormente utilizzati a livello internazionale sono formati con il ceppo virale vivo attenuato RA 27/3. Altri ceppi attenuati sono disponibili in Cina e in Giappone. I ceppi RA 27/3 sono coltivati su cellule diploidi umane e il vaccino si è dimostrato sicuro ed efficace. I vaccini anti-rosolia in commercio sono disponibili in forma monovalente, in preparati bivalenti anti-rosolia e anti-morbillo (MR) o anti-rosolia e anti-parotite, e in preparati trivalenti contenente ceppi anti-morbillo, anti-parotite e anti-rosolia (MPR). Grazie a programmi ben studiati e adeguatamente attuati, la rosolia e la SRC sono quasi scomparse in molti Paesi.

- A livello mondiale, l'impatto della SRC è stato definito in maniera sufficientemente approfondita da giustificare l'adozione di misure di controllo e di prevenzione. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per valutare meglio l'impatto della malattia a livello delle singole nazioni e regioni, in particolare nei Paesi in via di sviluppo. Tali studi faciliteranno il confronto tra le misure di controllo della rosolia e altre priorità sanitarie, e renderanno più precise le valutazioni del rapporto costo-efficacia.
- Vista l'efficacia e la sicurezza del vaccino anti-rosolia RA 27/3, l'OMS ne raccomanda l'uso in tutti i Paesi dove il controllo e l'eliminazione della SRC sono considerati priorità di sanità pubblica. Le misure in atto per il controllo del morbillo a livello mondiale forniscono un'opportunità che deve essere sfruttata per realizzare il controllo anche della rosolia attraverso l'uso dei vaccini MR o MPR.
- La vaccinazione anti-rosolia degli adulti non modificherà la dinamica di circolazione del virus, mentre la vaccinazione dei bambini, inadeguatamente implementata, può risultare in un aumentato numero di soggetti suscettibili tra le donne in età fertile, e quindi in un aumentato rischio di SRC. Di conseguenza, è essenziale che i programmi di vaccinazione diretti alla popolazione infantile raggiungano e mantengano elevati livelli di copertura. Se non possono essere raggiunti alti livelli di copertura vaccinale (>80%), i programmi di vaccinazione dei bambini su larga scala contro la rosolia non sono raccomandati.
- Il fatto che un'alta percentuale di vaccinazioni in età pediatrica venga effettuata presso strutture private, può influire sulla dinamica di trasmissione e aumentare la suscettibilità tra le donne in età fertile. Pertanto la percentuale delle vaccinazioni effettuate nel settore privato e le implicazioni relative devono essere ben determinate.
- I Paesi che hanno come obiettivo l'eliminazione della rosolia e della SRC attraverso programmi di vaccinazione su larga scala dei bambini, dovrebbero assicurarsi che le donne in età fertile siano immuni. Si raccomanda un regolare screening sierologico degli anticorpi anti-rosolia tra campioni rappresentativi di giovani donne per valutare il rischio di SRC nella popolazione.

## Considerazioni generali

### Aspetti di sanità pubblica

La rosolia è presente in tutto il mondo. Di solito ha un andamento stagionale (cioè nei Paesi a clima temperato si trasmette alla fine dell'inverno e in primavera), con epidemie che insorgono ogni 5-9 anni. Tuttavia, per ragioni non note, la periodicità e l'estensione delle epidemie di rosolia sono molto variabili sia nei Paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo. Prima dell'introduzione della vaccinazione su larga scala, l'età media alla quale i soggetti contraevano l'infezione variava tra i 6 e i 12 anni nelle aree industrializzate e tra i 2 e

gli 8 anni nelle aree urbane dei Paesi in via di sviluppo. La proporzione di donne in età fertile suscettibili alla rosolia varia considerevolmente (da <5% in Kuwait al 60% nelle zone rurali del Panama), e riflette principalmente le differenti situazioni epidemiologiche e socio-economiche esistenti tra le popolazioni studiate. Il rischio più elevato di SRC è presente in quei Paesi dove esistono alti tassi di suscettibilità tra le donne in età fertile. Sono stati riportati bassi tassi di suscettibilità tra popolazioni selezionate in alcuni Paesi, ma questo può trattarsi di variazioni locali, e una estrapolazione da tali dati potrebbe mascherare gli enormi vantaggi che deriverebbero a livello nazionale dall'introduzione della vaccinazione.

Nei Paesi in via di sviluppo vi sono scarsi dati affidabili sulla SRC, ma, prima dell'introduzione del vaccino anti-rosolia, il tasso di incidenza della SRC variava, durante i periodi endemici, da 0,1-0,2 per 1000 nati vivi, sia nei Paesi industrializzati, sia in quelli in via di sviluppo. Durante le epidemie l'incidenza variava da 1 a 4 per 1000 nati vivi, senza marcate differenze tra Paesi industrializzati e quelli in via di sviluppo. Grandi epidemie possono portare a livelli molto alti di morbosità. Negli Stati Uniti, l'epidemia del 1964-1965 risultò in 12,5 milioni di casi di rosolia con oltre 2000 casi di encefalite e oltre 11250 aborti. I casi di SRC negli stessi anni furono più di 20000 con oltre 11000 sordi, 3580 bambini ciechi e 1800 bambini mentalmente ritardati.

Quando la vaccinazione è diretta esclusivamente alle ragazze adolescenti o alle donne in età fertile, l'epidemiologia della rosolia rimane sostanzialmente invariata, in quanto la maggior parte delle infezioni si verificano prima dell'età della vaccinazione. Con tale approccio, l'incidenza della SRC declina linearmente con il livello di copertura. Tuttavia, l'eliminazione della SRC non può essere raggiunta con questa strategia, anche perché sarebbe necessario che ogni donna suscettibile fosse immunizzata in maniera efficace.

L'immunizzazione di tutti i bambini (maschi e femmine) riduce la circolazione del virus nella comunità e pertanto riduce il numero delle infezioni e allunga l'intervallo inter epidemico. Un programma vaccinale limitato ai bambini può avere dunque come conseguenza un aumento del numero dei soggetti suscettibili nella popolazione adulta. Più elevata è la copertura vaccinale, più apparente sarà questo effetto. Questo spostamento della distribuzione dell'età dei soggetti suscettibili verso fasce di età più avanzate può risultare in un aumento dei casi di SRC rispetto al periodo pre-vaccinale.

I vaccini anti-rosolia per la vaccinazione dei bambini sono utilizzati in strutture private in un gran numero di Paesi, incluse le regioni dove la rosolia non fa formalmente parte dei programmi di immunizzazione. L'erogazione di tali prestazioni in ambito privato può influire sulla dinamica di trasmissione e rendere più suscettibili le donne in età fertile, come è stato dimostrato recentemente in Grecia.

In molti Paesi industrializzati e in alcuni in via di sviluppo, la vaccinazione su larga scala contro la rosolia durante lo scorso decennio ha drasticamente ridotto o praticamente eliminato la rosolia e la SRC.

In aggiunta alle esigenze dei sistemi di sorveglianza relativi a tutte le malattie prevenibili con i vaccini, la rosolia presenta delle ulteriori necessità specifiche a causa del suo impatto in gravidanza. Metodi appropriati per la sorveglianza della SRC comprendono la revisione delle cartelle ospedaliere, le indagini sulla sordità e la cecità, le notifiche mediche e la ricerca attiva dei casi di SRC dopo epidemie di rosolia acquisita. Laddove è disponibile l'interruzione volontaria di gravidanza, il numero di aborti terapeutici effettuati a seguito di rosolia può costituire un indicatore sensibile dell'impatto della vaccinazione anti-rosolia. Se le risorse lo permettono, una sorveglianza sierologica longitudinale può valutare l'impatto di un programma di immunizzazione, in particolare attraverso la raccolta di campioni tra le donne che frequentano gli ambulatori per gestanti. Il monitoraggio dei cambiamenti nella sieroprevalenza età e sesso specifica fornisce i dati necessari per identificare le modifiche da apportare alla strategia

vaccinale adottata. L'integrazione delle indagini di laboratorio sulla rosolia con le attività per aumentare la sorveglianza del morbillo e della dengue, consentirà di ottenere informazioni sulla circolazione della rosolia, e la conferma dei casi clinicamente sospetti.

## **L'agente patogeno e la malattia**

Il virus della rosolia, un togavirus del genere rubivirus, è un virus a RNA monocatenario, con un solo sierotipo che non manifesta reattività crociata con altri togavirus. L'uomo è l'unico ospite noto. Il virus della rosolia è trasmesso per via respiratoria e si replica nella mucosa naso faringea e nei linfonodi locali. Il periodo d'incubazione varia da 12 a 23 giorni, con una media di 18 giorni. La viremia si verifica 5-7 giorni dopo l'esposizione e porta a una diffusione virale in differenti organi. Nelle donne in gravidanza il virus infetta la placenta e il feto.

Il virus della rosolia si può trovare in campioni nasofaringei da 1 settimana prima a 2 settimane dopo l'inizio dell'esantema, con l'eliminazione massima dopo 1-5 giorni. I neonati con rosolia congenita possono eliminare il virus per 1 anno o più nelle secrezioni faringee e nelle urine. La diagnosi di rosolia richiede la conferma degli esami di laboratorio, specie in periodi non epidemici. La sierologia è il metodo di laboratorio preferito per la conferma diagnostica. La presenza di anticorpi IgM specifici o la dimostrazione di un aumento importante degli anticorpi IgG specifici in coppie di campioni prelevate in fase acuta e nel periodo di convalescenza forniscono prova di infezione rubeolica in corso o recente. L'isolamento del virus è di difficile attuazione e costoso, e non è usato di routine per fare diagnosi di rosolia.

La rosolia acquisita è caratterizzata da un esantema transitorio, congiuntivite, coriza, linfadenopatia retro-auricolare e sub-occipitale, febbre lieve e nausea. Artralgie e artrite raramente si verificano nei bambini, ma possono interessare il 70% degli adulti, specialmente le donne. Manifestazioni emorragiche, sindrome di Guillain-Barré ed encefalite sono raramente riportate. Studi sierologici hanno dimostrato che il 20-50% di tutte le infezioni da rosolia sono sub-cliniche.

La rosolia congenita e la SRC sono causate da un'infezione nel periodo iniziale della gravidanza. Se contratta appena prima del concepimento e/o durante le prime 8-10 settimane di gestazione, la rosolia materna può risultare in malformazioni fetali multiple fino al 90% dei casi, e spesso risulta in aborto o nati-mortalità. Il rischio diminuisce per le infezioni materne contratte nelle settimane successive. Le malformazioni fetali sono rare quando l'infezione si presenta dopo la 16<sup>a</sup> settimana di gravidanza, anche se un deficit uditivo neurosensoriale può occasionalmente verificarsi fino alla 20<sup>a</sup> settimana. Le lesioni associate alla SRC sono: oculari (cataratta, microftalmia, glaucoma, retinopatia pigmentosa, corioretinite), uditive (sordità neurosensoriale), cardiache (pervietà del dotto arterioso di Botallo, stenosi periferica dell'arteria polmonare, difetti del setto ventricolare) e craniofacciali (microcefalia). La SRC può presentarsi con manifestazioni neonatali che comprendono meningoencefalite, epatosplenomegalia, epatite, trombocitopenia e patologia radiolucida delle ossa lunghe (caratteristica patognomica per la SRC). Le complicazioni della trombocitopenia possono essere fatali. La polmonite interstiziale è una complicazione della SRC nell'infanzia. I neonati con SRC che sopravvivono nel periodo neonatale possono andare incontro a gravi disabilità (danni visivi e uditivi), e hanno un aumentato rischio di ritardi di sviluppo, in particolare autismo, diabete mellito tipo 1 e tiroidite. Un'encefalopatia progressiva che evoca una panencefalite sub acuta sclerosante è stata osservata in persone affette da SRC.

## Risposta immunitaria

L'infezione naturale normalmente conferisce un'immunità permanente. Vi sono stati rari casi di reinfezione sierologicamente documentata, insorti sia in soggetti che avevano già presentato una rosolia naturale sia in soggetti che erano stati vaccinati. La reinfezione in gravidanza, risultante in SRC, è stata occasionalmente riportata in donne con immunità naturale o indotta da vaccino, ma il rischio per il feto è basso. Gli anticorpi sono rilevabili a circa 14-18 giorni di distanza dall'acquisizione dell'infezione, ovvero alla comparsa dell'esantema maculo-papulare. Si osserva allora un aumento nei livelli di IgM e IgG, ma i livelli anticorpali IgM decrescono rapidamente, e in 8 settimane sono di solito indosabili, mentre le IgG persistono. Una risposta linfocitica cellulo mediata specifica comincia una settimana dopo la risposta umorale e sembra persistere per tutta la vita. Gli anticorpi materni acquisiti passivamente proteggono contro la rosolia per i primi mesi di vita e possono modificare la risposta immunitaria al vaccino anti-rosolia.

## I vaccini anti-rosolia

Sono disponibili numerosi vaccini anti-rosolia, sia singoli che combinati con il vaccino anti-morbillo (MR), il vaccino anti-parotite, o le componenti anti-morbillo e anti-parotite (MPR). La gran parte di quelli attualmente registrati utilizzano il ceppo virale vivo e attenuato RA 27/3, coltivato su cellule diploidi umane. Il vaccino RA 27/3 è stabile a temperature di -70 °C. Quando conservato a 4 °C, mantiene la sua efficacia per almeno 5 anni. La conservazione corretta del vaccino comporta il mantenimento a temperature da 2 °C a -8 °C al riparo dalla luce. Ciascuna dose del vaccino, somministrato per via sottocutanea, contiene un numero definito di particelle virali attive (>1000 TCID<sub>50</sub>). Altri ceppi attenuati, come Matsuba, DCRB 19, Takahashi, Matsuura e TO-336 sono utilizzati soprattutto in Giappone; il ceppo BRD-2 è utilizzato in Cina.

Il vaccino RA 27/3 è altamente efficace. Negli studi clinici, il 95%-100% delle persone suscettibili di età uguale o superiore a 12 mesi sviluppano anticorpi anti-rosolia entro 21-28 giorni dopo la vaccinazione. Anche quando somministrato all'età di 9 mesi, il vaccino ottiene tassi di sieroconversione superiori al 95%. In generale, si assume che l'immunità indotta dal vaccino duri per tutta la vita, anche se il titolo anticorpale può ridursi fino a un livello non rilevabile. In uno studio per valutare la durata dell'immunità indotta dalla vaccinazione con MPR è stato dimostrato che circa il 97% dei vaccinati rimaneva sieropositivo a distanza di 15 anni dalla vaccinazione.

Il vaccino anti-rosolia di solito si somministra all'età di 12-15 mesi, ma può essere somministrato anche a 9 mesi di vita. Nella gran parte dei Paesi, il vaccino viene somministrato come MR o MPR, e l'età di somministrazione è determinata in base all'età appropriata per la vaccinazione anti-morbillo. Può anche essere somministrato a bambini più grandi, ad adolescenti, studenti, operatori nelle comunità infantili, operatori sanitari, militari, e uomini adulti che hanno contatti con donne in età fertile. La vaccinazione anti-rosolia deve essere evitata in gravidanza a causa del rischio teorico, ma mai dimostrato, di teratogenicità. Non è stato riportato nessun caso di SRC in oltre 1000 donne gravide, suscettibili alla rosolia, che ricevettero la vaccinazione anti-rosolia, inavvertitamente, proprio all'inizio della gravidanza. Di conseguenza, prima della vaccinazione anti-rosolia non è necessario sottoporre le donne ad alcun test per escludere un'eventuale gravidanza. Se una donna ha in programma una gravidanza, dovrà attendere un mese dopo la vaccinazione anti-rosolia. La vaccinazione anti-rosolia somministrata durante la gravidanza non costituisce un'indicazione ad abortire.

Le persone che hanno avuto una pregressa reazione anafilattica alla neomicina o una reazione anafilattica a una precedente somministrazione di vaccino anti-rosolia, non devono sottoporsi alla vaccinazione. I vaccini anti-rosolia non devono essere somministrati a persone affette da forme avanzate di immunodeficienza, incluse quelle derivanti da malattie immuni congenite, da patologie neoplastiche maligne e da terapia immunosoppressiva. Tuttavia, i pazienti HIV positivi asintomatici possono essere vaccinati. I bambini affetti da neoplasie maligne o che sono stati sottoposti a trapianto di midollo, dovrebbero essere vaccinati contro la rosolia 6 mesi dopo la fine del trattamento immunosoppressivo. Se la persona da sottoporre a vaccinazione sviluppa una malattia importante la vaccinazione deve essere posticipata. Le persone con tubercolosi attiva non devono essere vaccinate finché non è stata instaurata la terapia. Gli anticorpi anti-rosolia presenti negli emoderivati possono interferire con la risposta alla vaccinazione anti-rosolia. Perciò, le persone che hanno ricevuto emoderivati dovrebbero attendere almeno tre mesi prima di essere vaccinate e, se possibile, gli emoderivati dovrebbero essere evitati per due settimane dopo la vaccinazione.

Generalmente, gli eventi avversi che possono seguire la vaccinazione con il vaccino anti-rosolia RA 27/3 sono lievi, specie nei bambini. La maggior parte dei dati disponibili sugli eventi avversi sono relativi al vaccino combinato MPR. Gli eventi avversi più comuni comprendono dolore, rossore e indurimento del sito di iniezione. Sono inoltre comunemente riportate febbre di grado lieve e esantema, linfadenopatia, mialgia e parestesie. La comparsa di manifestazioni articolari a seguito della vaccinazione è rara nei bambini (0%-3%) e negli uomini, ma è comune negli adolescenti e nelle donne adulte; si può trattare di artralgie (25%) e artrite (10%) che di solito persistono da pochi giorni a 2 settimane. Queste reazioni transitorie sembrano verificarsi solo nelle persone non immuni per le quali il vaccino è importante. Pertanto non si deve escludere la vaccinazione di donne con uno stato immune incerto per l'ingiustificata paura di questi effetti collaterali. Poiché non c'è alcun pericolo nel vaccinare persone già immuni, i test sierologici prima della vaccinazione non sono necessari. Sebbene sia stata formulata la preoccupante ipotesi che la vaccinazione di donne adulte possa occasionalmente indurre un quadro di artrite cronica, ampi studi epidemiologici non hanno dimostrato l'esistenza di un ruolo della vaccinazione anti-rosolia nell'insorgenza della patologia articolare cronica. L'insorgenza di un quadro di trombocitopenia è rara ed è stata riportata in meno di un caso per 30000 dosi somministrate. Le reazioni anafilattiche seguenti alla somministrazione di vaccini RA 27/3 sono rare.

## **Giustificazione per i programmi di vaccinazione anti-rosolia**

Lo scopo primario della vaccinazione contro la rosolia è quello di prevenire l'insorgenza della rosolia congenita, compresa la SRC, che è una importante causa di sordità, di cecità e di ritardo mentale. L'impatto della SRC non è ben conosciuto per tutte le regioni del mondo. Tuttavia, più di 100000 casi di SRC si possono verificare ogni anno nei soli Paesi in via di sviluppo.

La vaccinazione anti-rosolia è compresa nei programmi nazionali di immunizzazione della maggioranza dei Paesi e territori del mondo. I vaccini sono altamente protettivi e senza significativi eventi avversi. Le cure necessarie per singolo caso di SRC hanno un costo molto elevato in tutti i Paesi. Tutti gli studi di costo-beneficio relativi alla vaccinazione anti-rosolia, effettuati sia nei Paesi in via di sviluppo sia in quelli industrializzati, hanno dimostrato che i benefici superano i costi e che la vaccinazione anti-rosolia è giustificata sotto un profilo

economico, specie quando viene associata al vaccino anti-morbillo (tutti questi studi sono stati condotti in Paesi con coperture vaccinali >80%). Durante l'ultima decade la vaccinazione anti-rosolia su larga scala ha drasticamente ridotto o praticamente eliminato la rosolia e la SRC in molti Paesi industrializzati e in alcuni in via di sviluppo.

## La posizione generale dell'OMS sui nuovi vaccini

I vaccini destinati all'uso in sanità pubblica su larga scala devono:

- soddisfare i requisiti di qualità definiti nel documento informativo sulla qualità dei vaccini del GPV;<sup>2</sup>
- essere sicuri e avere un impatto significativo contro la malattia in questione in tutte le popolazioni target;
- se destinati a neonati o bambini piccoli, essere facilmente adattabili ai calendari vaccinali e ai tempi dei programmi nazionali di immunizzazione dell'infanzia;
- non interferire significativamente con la risposta immunitaria ad altri vaccini somministrati simultaneamente;
- essere formulati tenendo conto dei problemi tecnici che si possono incontrare, ad esempio, in termini di refrigerazione e di conservazione;
- avere prezzi appropriati ai differenti mercati.

## La posizione dell'OMS sui vaccini anti-rosolia

I vaccini anti-rosolia attualmente esistenti e registrati a livello internazionale, sia quelli monovalenti, sia quelli combinati con i vaccini anti-parotite e/o anti-morbillo, soddisfano la maggior parte dei criteri dell'OMS sopra descritti, e hanno dimostrato di essere altamente efficaci nel prevenire la rosolia e la SRC in diverse parti del mondo. L'OMS raccomanda l'uso del vaccino anti-rosolia in tutti i Paesi con programmi ben funzionanti di immunizzazione dei bambini, dove la riduzione o l'eliminazione della SRC viene considerata una priorità di sanità pubblica, e dove sono disponibili risorse per assicurare l'implementazione di una strategia appropriata.

L'impatto della SRC a livello mondiale è stato sufficientemente definito per rendere prioritarie le misure di prevenzione e di controllo di questa patologia. Tutti i Paesi dovrebbero valutare la loro situazione riguardo la rosolia, e, se appropriato, pianificare l'introduzione della vaccinazione. Non è necessario che ogni Paese effettui studi approfonditi di sorveglianza e di costo-beneficio prima di introdurre la vaccinazione anti-rosolia, ma alcune informazioni di base sul profilo di suscettibilità delle donne in età fertile (es. attraverso studi sierologici delle donne che frequentano i servizi prenatali) sono richieste prima di scegliere una linea di politica vaccinale. Inoltre, dovrebbe essere istituita la sorveglianza della SRC, come descritta nelle linee guida dell'OMS.

Alcuni Paesi, con limitate risorse e con tassi documentati di suscettibilità molto bassi tra le giovani donne, come indicato anche dalla bassa incidenza di SRC, possono ben orientarsi a non iniziare la vaccinazione su larga scala.

---

<sup>2</sup> Documento WHO/VSQ/GEN/96.02. Disponibile presso il VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

Sono raccomandati due possibili approcci per prevenire l'insorgenza della rosolia congenita, inclusa la SRC: (a) prevenzione della sola SRC attraverso la vaccinazione delle ragazze adolescenti e/o delle donne in età fertile; oppure (b) eliminazione della rosolia e della SRC attraverso la vaccinazione universale dei neonati, attraverso la sorveglianza, e attraverso la verifica della situazione immunitaria delle donne in età fertile. La scelta della strategia più appropriata deve essere effettuata in base al livello di suscettibilità delle donne in età fertile, all'impatto della SRC, alla qualità del programma di vaccinazione di base come indicato dalla copertura vaccinale routinaria relativa al morbillo, alle infrastrutture e alle risorse disponibili per i programmi di immunizzazione rivolti ai bambini e agli adulti, alla sicurezza delle iniezioni, e alle altre eventuali priorità in tema di sanità.

I Paesi che si pongono l'obiettivo di eliminare la SRC devono vaccinare le ragazze adolescenti e/o le donne in età fertile. Il "target" preciso della popolazione dipenderà dal profilo della suscettibilità, dall'accettabilità culturale e dalla praticabilità operativa. I risultati più rapidi saranno raggiunti con campagne di vaccinazione rivolte alle donne in età fertile (e preferibilmente anche agli uomini). Per aumentare l'impatto, anche gli uomini dovrebbero essere vaccinati. La vaccinazione attraverso i servizi routinari potrebbe raggiungere la stessa protezione, ma solo dopo un certo lasso di tempo durante il quale si verificherebbero casi di SRC.

Nei soggetti non vaccinati, la suscettibilità o l'immunità alla rosolia può essere accertata solo attraverso test sierologici. Tuttavia, questi test sono costosi e poco pratici sul piano operativo, e poiché non vi è pericolo nel vaccinare persone già immuni, non è necessario eseguire le prove sierologiche di routine prima della vaccinazione.

La vaccinazione degli adulti contro la rosolia non presenta il rischio di alterare le dinamiche di circolazione della rosolia, mentre la vaccinazione dell'infanzia, inadeguatamente implementata, potrebbe aumentare il numero di soggetti suscettibili tra la popolazione adulta, comprese le donne in età fertile, e aumentare il numero di casi di SRC. Conseguentemente, è essenziale che i programmi di vaccinazione dell'infanzia raggiungano e mantengano alti livelli di copertura.

Per evitare il rischio di alterare le dinamiche di circolazione e perciò aumentare la suscettibilità per la rosolia nelle donne in età fertile, è necessario seguire con cura il livello e l'impatto delle vaccinazioni anti-rosolia effettuate, in età pediatrica, presso le strutture private.

Dopo l'introduzione su larga scala della vaccinazione anti-rosolia, deve essere valutata la copertura vaccinale per età e per località. La misura del livello di copertura vaccinale nei lattanti e nei bambini può essere fatta attraverso i sistemi abituali, mentre sono necessarie misure supplementari per valutare i tassi di copertura tra gli adulti. Questo permetterà di monitorare l'impatto del programma nel tempo e di orientare le attività future.

I Paesi impegnati nei programmi per l'eliminazione del morbillo, dovrebbero considerare di cogliere l'opportunità di eliminare anche la rosolia attraverso l'utilizzo del vaccino MPR nei loro programmi di immunizzazione della popolazione infantile e nelle campagne contro il morbillo. Tutti i Paesi che attuano piani per l'eliminazione della rosolia dovrebbero assicurarsi che le donne in età fertile siano immuni e che la copertura vaccinale nei bambini si mantenga sopra l'80%.

## VACCINI ANTI-COLERICI

*Titolo originale*

Cholera vaccines. *WER* 2001; 76(16):117-24

<http://www.int/wer/pdf/2001/wer7616.pdf>

### La posizione dell'OMS

In accordo con il suo mandato globale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha un ruolo normativo, e pertanto emana una serie di documenti regolarmente aggiornati di presa di posizione sui vaccini e sulle combinazioni di vaccini contro le malattie che determinano un impatto sulla sanità pubblica internazionale. Questi documenti riguardano in primo luogo l'uso di vaccini da utilizzare in programmi di immunizzazione su vasta scala; vaccini destinati all'utilizzo su singoli soggetti, praticati prevalentemente nel settore privato, possono costituire un valido aiuto ai programmi nazionali, ma non vengono presi in considerazione in questi documenti tattici. Questi documenti informativi sintetizzano le informazioni di base essenziali sulle malattie e le rispettive vaccinazioni, e concludono con la attuale posizione dell'OMS sul loro utilizzo nel contesto globale.

### Sommario e conclusioni

Nel corso della storia il batterio *Vibrio cholerae*, a trasmissione idrica e altamente infettivo, ha causato epidemie devastanti in molte parti del mondo. L'attuale pandemia è causata da *V. cholerae* biotipo El Tor, sierogruppo O1, ed è iniziata nel sud-est asiatico nel 1961. Successivamente ha provocato epidemie in numerosi Paesi dell'Asia, dell'Africa e del Sud America. Dal 1992 *V. cholerae* O139, che è un nuovo e più virulento sierogruppo derivante dal biotipo El Tor, si è diffuso in molte parti dell'Asia. Malgrado il trattamento di reidratazione orale, semplice e facilmente accessibile, i bambini piccoli e gli anziani sono particolarmente vulnerabili alla severa disidratazione provocata dal colera in forma grave. Il tasso di letalità può essere superiore al 20% nelle popolazioni colpite dalla malattia. Complessivamente si stima che avvengano ogni anno 120000 decessi per il colera.

Sebbene il raggiungimento di un'adeguata igiene personale, una maggiore sicurezza alimentare e migliori misure igieniche siano i punti basilari nel controllo del colera, nella maggior parte delle aree endemiche è difficile ottenere consistenti miglioramenti a breve termine a questi livelli. Nello stesso tempo, esiste un'urgente necessità di vaccini efficaci da utilizzare come ulteriore strumento di sanità pubblica nella prevenzione del colera.

Un vaccino parenterale costituito da *V. cholerae* O1 inattivato è stato disponibile da più di 40 anni. L'efficacia protettiva di questo vaccino è modesta, di breve durata e incapace di impedire la trasmissione dell'agente infettivo. Questo vaccino parenterale non viene più raccomandato dall'OMS da molti anni. Nuovi vaccini contro il colera sono in fase di sviluppo e 2 vaccini orali sono già disponibili in campo internazionale. Uno di questi vaccini (WC/rBS) è costituito da cellule batteriche intere uccise di *V. cholerae* O1 combinate con una subunità B ricombinante della tossina colerica. Questo vaccino viene ben tollerato e conferisce un alto grado di protezione (85%-90%) per 6 mesi dopo la seconda somministrazione, in tutti i soggetti di età superiore ai 2 anni. Il livello di protezione è ancora di circa il 50% 3 anni dopo la somministrazione in soggetti di età superiore ai 5 anni all'atto della vaccinazione. L'altro

vaccino orale è costituito da cellule batteriche vive attenuate di *V. cholerae* ceppo CVD103-HgR geneticamente manipolato. Una singola dose di questo vaccino ha conferito una buona protezione (60%-100% a tre mesi dalla somministrazione) in volontari adulti, negli Stati Uniti e si è rivelato ben tollerato e immunogenico in bambini di 3 mesi di età. Non è stato ancora possibile dimostrare che questo vaccino sia in grado di proteggere le popolazioni che vivono nelle aree endemiche. In ogni caso nessuno di questi due vaccini orali si è dimostrato capace di fornire una duratura protezione nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Anche se ora sono disponibili vaccini candidati a fornire protezione anti O139, la loro efficacia non è stata ancora dimostrata.

- Rispetto al vaccino parenterale, i vaccini orali ora disponibili a livello internazionale rappresentano un significativo miglioramento in termini di efficacia protettiva, durata della protezione, sicurezza e facilità di somministrazione.
- La vaccinazione anti-colerica delle popolazioni ad alto rischio dovrebbe essere praticata soltanto a livello preventivo in associazione con altre misure di prevenzione e controllo. Le popolazioni ad alto rischio possono includere, ma non solo, i residenti nei campi profughi e nelle baraccopoli delle periferie urbane degradate.
- Per la vaccinazione delle popolazioni esposte a un rischio immediato di epidemia di colera, l'OMS raccomanda attualmente il vaccino WC/rBS. In una situazione epidemica in cui i limiti logistici impediscono la somministrazione di 2 dosi, può essere raccomandata l'utilizzazione di una singola dose di CVD 103-HgR.
- Per la vaccinazione dei viaggiatori che si recano in zone a forte endemia, si possono utilizzare l'uno o l'altro dei 2 vaccini orali, tenendo in considerazione che la protezione si ottiene soltanto 7 giorni dopo la somministrazione di una singola dose del vaccino CVD 103-HgR e 7 giorni dopo la seconda somministrazione del vaccino WC/rBS.
- C'è un urgente bisogno di vaccini anti-colERICI efficaci contro differenti tipi di epidemia di *V. cholerae*, compreso il ceppo O139, e che conferiscano una protezione affidabile e a lungo termine in tutti i gruppi di età, anche nei bambini di età inferiore a 5 anni.

## Considerazioni generali

### Aspetti di sanità pubblica

Nel corso della storia, devastanti epidemie di colera hanno provocato milioni di casi e centinaia di migliaia di morti. Complessivamente, sono state descritte 7 pandemie di colera. La più recente, che è ancora in corso, è iniziata in Indonesia nel 1961, ha raggiunto il continente Africano negli anni '70 e il Sud America nel 1991. Nel 1994 sono stati notificati più di un milione di casi e circa 10000 morti nel continente americano. In parte per le difficoltà nella sorveglianza, ma anche per la paura di conseguenze economiche e sociali, verosimilmente la morbosità e la mortalità dovute a *V. cholerae* sono fortemente sottonotificate. Complessivamente si stima che il colera provochi 120000 morti all'anno. Con un trattamento appropriato, il tasso di letalità non dovrebbe superare l'1%, ma in alcune circostanze sono stati riportati tassi anche del 40%. L'epidemia nelle Americhe è sembrata diminuire durante il 1996 e il 1997 ma i tassi cumulativi del 1998 hanno evidenziato un nuovo aumento, specialmente in Perù, dove l'incidenza è passata da 3500 a 41700 casi. Nel 1999 l'incidenza notificata in Sud America è diminuita dell'86%. L'incidenza mondiale è salita da meno di 140000 casi nel 1997 a oltre 290000 casi nel 1998. Nel 1999 l'incidenza globale è stata di circa 254000 casi e l'Africa

da sola è stata responsabile dell'81% del numero totale di casi. Durante lo stesso anno il tasso di letalità in Africa ha raggiunto il 4,2% rappresentando il 95% di tutti i morti di colera nel mondo. Nel 2000 sono state riportate molteplici epidemie di colera nelle popolazioni che abitano in varie isole dell'Oceania. Considerato che la pandemia è ancora in corso, il numero di Paesi colpiti continua a salire.

L'uomo è l'unico ospite naturale conosciuto di *V. cholerae* e la malattia viene diffusa attraverso acqua e alimenti contaminati da feci. Pertanto l'endemicità e l'epidemicità del colera sono in stretta correlazione con il basso livello igienico della popolazione. La trasmissione diretta da persona a persona è considerata poco comune. Sebbene la reidratazione orale possa salvare la vita ai malati, non ha alcun effetto sull'evoluzione della malattia o sulla diffusione dell'infezione.

L'impatto economico del colera in termini di riduzione della produzione, interruzione delle esportazioni di derrate alimentari e diminuzione del turismo può essere significativo. Nel Perù, durante l'epidemia di colera all'inizio degli anni '90, le perdite economiche stimate sono state di diversi milioni di dollari in un solo anno. Questi gravi danni economici contribuiscono alla già frequente sottonotifica dei casi di colera.

## L'agente patogeno e la malattia

*V. cholerae* è un bacillo gram-negativo, ciliato, dotato di un singolo flagello polare, trasmesso principalmente mediante l'acqua. La suddivisione in sierogruppi è basata sui polisaccaridi dell'antigene somatico (O). Le epidemie sono state quasi invariabilmente provocate da *V. cholerae* sierogruppo O1. Sono stati descritti tre sierotipi (Ogawa, Inaba e Hikojima) e 2 biotipi (classico o El Tor) di *V. cholerae*. Il biotipo El Tor, isolato per la prima volta come ceppo non virulento nel 1905, è evoluto verso una maggiore virulenza ed è responsabile dell'attuale pandemia. Nel 1992, un nuovo sierogruppo, derivato geneticamente dal biotipo El Tor, è apparso nel Bangladesh provocando un'estesa epidemia. Ora si è diffuso in vaste zone dell'Asia ed è stato denominato *V. cholerae* O139 "Bengal".

*V. cholerae* è un microrganismo non invasivo che colonizza l'epitelio intestinale dopo aver oltrepassato lo strato di muco. Colpisce l'intestino tenue attraverso l'azione di una tossina, l'enterotossina-colerica costituita da 5 subunità B e una subunità A. Le subunità B sono capaci di legarsi a recettori specifici (monosialosyl ganglioside GM<sub>1</sub>) delle cellule dell'epitelio intestinale, la subunità A ha attività enzimatica. La tossina colerica fa aumentare i livelli cellulari di AMPc incrementando l'attività dell'adenil-ciclastasi e provocando la secrezione di cloruri e bicarbonato nell'intestino tenue. Ne consegue che l'acqua viene richiamata dagli spazi extracellulari e intravasali dell'epitelio intestinale e rapidamente riversata nel lume intestinale.

Nella maggioranza dei casi il colera è caratterizzato da una diarrea acuta, diffusa e acquosa, che dura da uno a pochi giorni. Nelle sue manifestazioni estreme, il colera è una delle malattie infettive che più rapidamente porta a morte il soggetto colpito. Entro 3-4 ore dalla comparsa dei sintomi, un soggetto precedentemente sano può diventare ipoteso e morire in 6-8 ore. Più comunemente, i casi fatali si manifestano con stato di shock entro 6-12 ore e morte che sopravviene dopo un tempo che varia dalle 18 ore ad alcuni giorni. È noto che soggetti appartenenti al gruppo sanguigno O presentano una maggiore vulnerabilità alla malattia in forma grave.

La diagnosi di colera viene abitualmente fatta basandosi sull'isolamento del microrganismo dalle feci dei soggetti infetti. La determinazione del sierogruppo viene fatta utilizzando test di agglutinazione.

Una disidratazione leggera o moderata viene trattata con semplici soluzioni reidratanti orali contenenti sali e glucosio. Nei casi gravi, è necessario un trattamento reidratante più aggressivo

per via endovenosa. In aggiunta, l'OMS raccomanda di utilizzare il trattamento antibiotico solo nei casi di colera con sintomi di grave disidratazione. Quando è possibile, è opportuno verificare la sensibilità del *V. cholerae* agli antibiotici. Gli antibiotici non sono consigliati nel trattamento del colera lieve o moderato, né per la profilassi di massa. L'uso inappropriato degli antibiotici ha causato la comparsa di ceppi multiresistenti, alcuni dei quali caratterizzati da elevata virulenza.

## **Risposta immunitaria protettiva**

Nel caso del colera, l'immunità protettiva è mediata principalmente, se non esclusivamente, da anticorpi prodotti localmente nella mucosa intestinale e secreti sulla superficie mucosa dell'intestino. Questi anticorpi sono diretti contro alcune componenti batteriche fra cui la tossina colerica, e attuano l'effetto protettivo inibendo la colonizzazione e la moltiplicazione batterica e bloccando l'azione della tossina. Nel lume intestinale sono stati evidenziati anticorpi di tipo IgA, IgG e IgM diretti contro gli antigeni di *V. cholerae*, anche se, in termini di protezione immunitaria, le IgA intestinali sono le più importanti.

Gli anticorpi protettivi antitossina nell'intestino sono specifici per la subunità B della tossina colerica e prevengono le manifestazioni cliniche bloccando, con meccanismo indipendente dal complemento, il legame della tossina ai gangliosidi GM<sub>1</sub> i recettori epiteliali. La moltiplicazione batterica inoltre viene inibita grazie all'adesione degli anticorpi specifici al corpo batterico con conseguente diminuzione dei movimenti e interferenza nei processi di adesione del batterio alla mucosa intestinale.

Nel siero dei pazienti che hanno superato il colera o nei soggetti vaccinati, si riscontrano anticorpi contro numerosi antigeni di *V. cholerae*, compresi gli antigeni somatici O. Specialmente gli anticorpi anti-gruppo O mostrano un'attività battericida complemento dipendente. Il livello degli anticorpi anti-gruppo O, dopo aver raggiunto il massimo 8-10 giorni dopo la comparsa della sintomatologia, ritorna ai valori di base entro 2-7 mesi. Anche se non è direttamente protettiva, la risposta vibriocida del siero correla positivamente con la resistenza all'infezione.

A seguito dell'infezione naturale, la prima risposta sistemica agli antigeni somatici è costituita dalle IgM. Ulteriori contatti con antigeni naturali o vaccinali tendono a indurre il passaggio alle IgG. Anticorpi circolanti anti tossina colerica potrebbero dare una protezione di breve durata, ma non alle concentrazioni relativamente basse che si osservano in caso di infezione naturale. L'aggiunta della subunità B della tossina colerica a un vaccino orale stimola la produzione di IgA a livello della mucosa intestinale e contribuisce a mantenere una protezione per oltre 9 mesi dopo la vaccinazione. Parimenti, l'aggiunta della subunità B permette di ottenere una protezione crociata di breve durata (3 mesi) contro la diarrea dovuta a *Escherichia coli* enterotossico (ETEC) produttore di una enterotossina termolabile simile, dal punto di vista antigenico e farmacologico, alla tossina colerica. Non viene ottenuta invece protezione contro i ceppi di ETEC che producono tossina termostabile.

## **Giustificazione per il controllo vaccinale**

Il colera è ritenuto responsabile di almeno 120000 morti all'anno. Sebbene l'obiettivo principale di un adeguato controllo del colera sia quello di mantenere il tasso di letalità al di sotto dell'1%, nel 1997 questo è stato mediamente del 4,3% nel mondo e, in alcuni Paesi dell'Africa, sono stati rilevati tassi superiori al 20%. Dal 1997 al 1998, il numero totale dei casi

notificati all'OMS è raddoppiato, superando i 290000 principalmente a causa dell'aumento della attività epidemica in alcune parti dell'Africa e in Perù. Complessivamente il numero totale dei casi rimane elevato. Il nuovo ceppo di *V. cholerae* denominato O139 "Bengal" possiede le stesse capacità di sopravvivenza in acqua di *V. cholerae* O1. Attualmente è ancora confinato in alcune zone del sud e del sud-est asiatico.

Le guerre e gli sconvolgimenti politici, le modificazioni climatiche e le catastrofi naturali, l'aumento delle migrazioni umane e il sovraffollamento in situazioni di scarse condizioni igieniche hanno sempre favorito la diffusione di malattie epidemiche quali il colera. Sfortunatamente queste condizioni sono ancora prevalenti in molte parti del mondo. D'altra parte, i 40 anni di storia dell'attuale pandemia, mostrano che, in aree a basso livello igienico, il colera si può diffondere rapidamente, anche in assenza di catastrofi naturali o provocate. In un numero crescente di aree geografiche il colera sta diventando endemico, riflettendo la carenza di infrastrutture socio-economiche e la difficoltà nell'implementazione di misure di controllo della malattia. Circa 120 nazioni hanno riportato casi indigeni di colera a partire dal 1991, quasi la metà di queste hanno notificato casi in almeno 5 degli ultimi 8 anni.

## Possibili vaccini anti-colera

### Vaccino parenterale

Fino a pochi anni fa, l'unico vaccino disponibile contro il colera era costituito da cellule di *V. cholerae* intere, uccise con il fenolo. Questo vaccino veniva somministrato in due dosi con un intervallo di due settimane. Sfortunatamente, l'efficacia protettiva di questi vaccini nei confronti della disidratazione grave raggiunge solo circa il 50%, e la durata della protezione supera a fatica i 6 mesi. Inoltre, la vaccinazione non impedisce la trasmissione dell'agente infettivo.

Poiché i requisiti tecnici stabiliti dall'OMS per la produzione e il controllo dei vaccini parenterali a cellule intere uccise possono non avere alcun rilievo ai fini della produzione e del controllo dei vaccini anti-colerici di nuova generazione, e visto che i vecchi vaccini non vengono più raccomandati per un utilizzo generale in sanità pubblica, anche se vengono ancora prodotti in alcuni Paesi, la Expert Committee on Biological Standardization dell'OMS ha deciso di abrogare questi requisiti tecnici nel 1999.

Attualmente non esiste una metodica accettata in campo internazionale per misurare l'attività dei nuovi vaccini che garantisca che questi siano in grado di indurre un'immunità protettiva nella popolazione bersaglio.

## Vaccini orali

### Il vaccino WC/rBS inattivato

Un vaccino costituito da cellule batteriche intere uccise di *V. cholerae* O1 combinate con una subunità B della tossina colerica ricombinante (WC/rBS) è stato commercializzato fin dall'inizio degli anni '90. Somministrato per via orale, con un calendario vaccinale a due dosi, questo vaccino si è dimostrato sicuro anche se somministrato in gravidanza o durante l'allattamento. In uno studio sul campo in Bangladesh, 3 dosi del vaccino WC/rBS hanno dato come risultato una protezione dell'85% e del 50% dopo 6 mesi e dopo 3 anni rispettivamente, in tutte le fasce di età compresi i bambini di età inferiore ai 5 anni. La protezione nei bambini di 2-

5 anni si riduceva rapidamente dopo i primi 6 mesi di follow-up e scompariva completamente nel corso del terzo anno dopo la vaccinazione. In uno studio sul campo più recente, che utilizzava reclute militari in Perù, due dosi del vaccino WC/rBS somministrate a distanza di 1-2 settimane hanno indotto una protezione iniziale dell'86% dei vaccinati. È importante sottolineare che questi ultimi risultati sono stati ottenuti in una popolazione composta quasi esclusivamente da individui di gruppo sanguigno O che non erano mai stati esposti alla malattia. In media, il vaccino fornisce una protezione del 50%-60% per almeno 3 anni. Basandosi su studi dose-risposta, il calendario vaccinale attualmente raccomandato è di due somministrazioni a distanza di 10-14 giorni.

Durante i primi 3 mesi successivi alla vaccinazione, il vaccino WC/rBS ha un'efficacia di circa il 60% contro l'ETEC e nel 1995 l'indicazione per il suo utilizzo è stata estesa anche all'ETEC. Non sono disponibili dati sulla somministrazione contemporanea del vaccino WC/rBS con altri vaccini. Tuttavia non esiste alcun rischio teorico che ne vieti la somministrazione contemporanea.

L'unico effetto avverso riportato per il vaccino WC/rBS è un occasionale disturbo intestinale lieve. Al di fuori di un'ipersensibilità per qualcuna delle sue componenti, non sono note controindicazioni per questo vaccino. È ben tollerato anche dai soggetti HIV positivi.

Il vaccino WC/rBS attualmente è registrato in Argentina, Guatemala, El Salvador, Estonia, Honduras, Madagascar, Nicaragua, Norvegia, Perù e Svezia.

Grazie al trasferimento della tecnologia, una versione più semplificata del vaccino a vibrioni interi uccisi (senza la subunità B) è stato localmente prodotto, sperimentato e commercializzato in Viet Nam. La somministrazione di due dosi orali ha fatto ottenere un effetto protettivo del 66% nel corso di una epidemia locale di colera che si è verificata 8-10 mesi dopo la vaccinazione. Cosa importante, durante la stessa epidemia l'efficacia protettiva nei bambini di 1-5 anni è stata del 68%. Dal 1997, in una zona del Viet Nam dove il colera è endemico, è in corso un trial su vasta scala randomizzato e controllato in doppio cieco con placebo sull'efficacia di un vaccino bivalente di seconda generazione, contenente oltre al sierogruppo O1 anche quello O139.

## **Il vaccino vivente attenuato CVD 103-HgR**

Un vaccino anti-colerico a cellule vive attenuate contenente il classico ceppo di *V. cholerae* CVD 103-HgR geneticamente manipolato è disponibile dal 1994. Vasti studi effettuati in numerosi Paesi dell'Africa, dell'Asia e dell'America Latina, hanno dimostrato la sicurezza e la immunogenicità di questo vaccino a dose unica, anche nei soggetti portatori di HIV. Studi sperimentali su volontari esposti al vibrione hanno evidenziato una protezione già una settimana dopo la somministrazione del vaccino. In questi studi, è stato ottenuto un elevato livello di protezione (>90%) nei confronti del colera in forma moderata o grave dopo infezione con *V. cholerae* O1 sia biotipo classico che El Tor. Il livello complessivo di protezione nei confronti di *V. cholerae* El Tor in tutte le forme (compresa quella lieve) è stato dell'80%.

Come con il vaccino WC/rBS, i soggetti di gruppo sanguigno O hanno sieroconvertito nella stessa percentuale degli altri vaccinati. Tuttavia, in alcuni studi clinici con il vaccino CVD 103-HgR, la media geometrica dei titoli anticorpali nei soggetti di gruppo sanguigno O è stata significativamente più alta che nei soggetti di gruppo sanguigno diverso. La protezione ha una durata di almeno 6 mesi; dati su tempi più lunghi non sono ancora disponibili.

In un trial sul campo randomizzato e controllato con placebo, effettuato in Indonesia, una singola dose di CVD 103-HgR ha conferito il 60% di protezione durante i primi 6 mesi dopo la somministrazione, ma solo del 24% durante il primo anno. Il numero veramente basso di casi riscontrati durante il primo anno dello studio (in relazione al numero di casi atteso nello stesso

territorio) ha reso poco precisa la stima della protezione. La singola dose di CVD 103-HgR non ha fornito una significativa protezione a lungo termine durante i 4 anni di osservazione.

Non è ancora stabilito se questo vaccino conferisce una qualche protezione ai bambini di età inferiore a 2 anni, anche se è stato dimostrato che è ben tollerato e immunogenico in neonati di tre mesi di età. Come per il vaccino WCrBS, non ci si aspetta che il CVD 103-HgR assicuri protezione contro *V. cholerae* O139.

Quando il vaccino CVD 103-HgR è stato somministrato in combinazione con il vaccino antitifico vivo orale Ty21a, non è stata evidenziata alcuna reciproca interferenza.

A eccezione di una lieve diarrea transitoria nel 2% dei vaccinati e casi sporadici di nausea e crampi addominali, non sono state riportate reazioni avverse al vaccino. Non esistono controindicazioni all'uso del CVD 103-HgR salvo eventuale ipersensibilità a qualcuna delle componenti del vaccino.

Non sono stati effettuati studi sulle donne in gravidanza, pertanto queste devono essere immunizzate con CVD 103-HgR solo se esiste un elevato rischio di contrarre il colera e se non sono disponibili terapie adeguate o il vaccino è inattivato.

Il vaccino è attualmente registrato in Argentina, Canada, Colombia, Finlandia, Guatemala, Perù, Filippine, Sri Lanka, Svizzera e Venezuela.

## La posizione generale dell'OMS sui nuovi vaccini

I vaccini destinati all'uso in sanità pubblica su larga scala devono:

- soddisfare i requisiti di qualità definiti nel documento informativo sulla qualità dei vaccini del GPV;<sup>1</sup>
- essere sicuri e avere un impatto significativo contro la malattia in questione in tutte le popolazioni target;
- se destinati a neonati o bambini piccoli, essere facilmente adattabili ai calendari vaccinali e ai tempi dei programmi nazionali di immunizzazione dell'infanzia;
- non interferire significativamente con la risposta immunitaria ad altri vaccini somministrati simultaneamente;
- essere formulati tenendo conto dei problemi tecnici che si possono incontrare, ad esempio, in termini di refrigerazione e di conservazione;
- avere prezzi appropriati ai differenti mercati.

## La posizione dell'OMS sui vaccini anti-colerici

È stato dimostrato che entrambi i vaccini WC/rBS e CVD 103-HgR sono sicuri e privi di effetti avversi significativi. Paragonati ai vecchi vaccini parenterali, i più recenti vaccini orali forniscono una migliore e più duratura protezione nei confronti del colera. Tuttavia, l'insufficiente protezione nei bambini di età inferiore ai 2 anni fa in modo che questi vaccini non possano essere utilizzati in programmi nazionali di immunizzazione dei neonati.

La principale indicazione per i vaccini anti-colerici è la protezione della popolazione a rischio nelle aree endemiche. Per calcoli di costo-efficacia, il vaccino anti-colerico dovrebbe

---

<sup>1</sup> Documento WHO/VSQ/GEN/96.02. Disponibile presso il VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

essere preso in considerazione solo per un uso preventivo, non come metodo per contenere un'epidemia una volta che questa è iniziata. Per prevenire le epidemie di colera la vaccinazione deve essere intrapresa solo in associazione ad altre misure di prevenzione e controllo correntemente raccomandate dall'OMS. In situazioni di emergenza, popolazioni ad alto rischio quali i residenti nei campi profughi o nelle baraccopoli, dovrebbero essere vaccinate.

È opportuno effettuare studi d'intervento per valutare il ruolo della vaccinazione nei programmi di controllo del colera.

La scarsa efficacia e la breve durata della protezione sconsiglia l'utilizzo del vecchio vaccino parenterale.

Fra i vaccini anti-colERICI di nuova generazione, è stato possibile dimostrare un convincente livello di protezione sul campo solo con il vaccino WC/rBS. Pertanto, il vaccino WC/rBS dovrebbe essere preso in considerazione per popolazioni che si ritiene siano a rischio di un'imminente epidemia di colera. Nondimeno, esiste il dubbio che, nello scompiglio creato da un'epidemia di colera, l'organizzazione logistica, necessaria alla somministrazione di due dosi di vaccino a distanza di più di una settimana, sia difficile da ottenere. In queste circostanze, può essere raccomandato l'uso del vaccino CVD 103-HgR, una volta che sia stata dimostrata la sua efficacia nelle zone endemiche.

Entrambi i vaccini WC/rBS e CVD 103-HgR possono essere raccomandati ai viaggiatori in regioni ad alto rischio. Quando è necessaria una protezione in tempi brevi, è preferibile il vaccino CVD 103-HgR, in quanto fornisce una protezione già 7 giorni dopo una singola dose. Il vaccino WC/rBS viene somministrato in due dosi separate da almeno una settimana e la protezione inizia una settimana dopo la seconda somministrazione.

I vaccini anti-colERICI orali attualmente disponibili rappresentano un progresso incoraggiante, ma sono obbligatori ulteriori miglioramenti per proteggere i più bisognosi dalla gamma completa di ceppi epidemici di *V. cholerae*.

## VACCINI ANTI-PAROTITE

*Titolo originale*

Mumps virus vaccines. *WER* 2001; 76(45):346-56

<http://www.int/wer/pdf/2000/wer7520.pdf>

### La posizione dell'OMS

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), fornisce informazioni e raccomandazioni sui vaccini compresi nel programma Expanded Programme on Immunization (EPI). In accordo con il suo mandato globale, il Dipartimento sta ora assumendo un ruolo più esteso in questo campo e pubblica una serie di note informative regolarmente aggiornate su altri vaccini e combinazioni di vaccini contro malattie che hanno un impatto sulla sanità pubblica internazionale. Queste note informative riguardano in primo luogo l'uso dei vaccini nei programmi di immunizzazione su larga scala; la vaccinazione indirizzata alla protezione individuale, come quella che si pratica essenzialmente nel settore privato, può giovare ai programmi nazionali ma non è enfatizzata in questo documento. Le note informative sintetizzano le informazioni generali essenziali sulle malattie e i rispettivi vaccini e concludono con la posizione dell'OMS sul loro uso in un contesto globale. Le note informative sono state rivisitate da un numero di esperti interni ed esterni all'OMS e sono destinate principalmente ai responsabili nazionali di sanità pubblica e ai manager dei programmi di vaccinazione. Tuttavia, le note informative possono anche essere di interesse per le agenzie internazionali di finanziamento, per i produttori di vaccini, per la comunità medica e per i media scientifici.

### Sommario e conclusioni

La parotite (o parotite epidemica) è un'infezione virale che colpisce principalmente le ghiandole salivari. Sebbene causi soprattutto una malattia benigna dei bambini, il virus della parotite può colpire anche gli adulti, tra i quali sono relativamente comuni complicazioni quali la meningite e l'orchite. Encefalite e sequele neurologiche permanenti sono complicazioni rare della parotite. Nella maggior parte del mondo, l'incidenza annuale della parotite varia da 100 a 1000 per 100000 abitanti, con picchi epidemici ogni 2-5 anni. L'incidenza più alta si registra tra i bambini di 5-9 anni. Si stima che l'infezione naturale provocata dal virus della parotite conferisca una protezione per tutta la vita.

Tutti i vaccini anti-parotite in commercio sono preparati con ceppi del virus vivi attenuati. Finora, sono state somministrate circa 500 milioni di dosi di vaccino, principalmente nei Paesi industrializzati. Nell'anno 2000, 106 Paesi/territori hanno riportato di aver usato il vaccino anti-parotite nei loro programmi nazionali di vaccinazione. I migliori vaccini in circolazione si sono dimostrati sicuri ed efficaci, e là dove si è riusciti a mantenere la copertura vaccinale, l'incidenza della parotite si è significativamente ridotta.

La vaccinazione anti-parotite è raccomandata su larga scala nei Paesi che dispongono di un efficiente programma di vaccinazione dell'infanzia, di risorse sufficienti per mantenere un alto livello di copertura vaccinale, e nei quali la diminuzione dell'incidenza di questa malattia costituisce una priorità di sanità pubblica. Poiché l'OMS considera l'eliminazione del morbillo e il controllo della rosolia congenita una priorità più importante del controllo della parotite,

raccomanda di introdurre la vaccinazione anti-parotite solo nei Paesi che già dispongono, o stanno per metterli in atto, di adeguati programmi di vaccinazione per l'eliminazione del morbillo e il controllo della rosolia congenita. Nei Paesi che decidono di usare il vaccino anti-parotite, si raccomanda perciò di combinarlo con quelli contro morbillo e rosolia.

A livello nazionale, le decisioni di mettere in atto la vaccinazione su larga scala contro la parotite, dovrebbero basarsi su accurate analisi costo-beneficio, in particolare confrontando il vantaggio di vaccinare contro la parotite rispetto ad altre malattie prevenibili con vaccino nel Paese in questione. Poiché una insufficiente copertura vaccinale dell'infanzia potrebbe risultare in uno shift epidemiologico dell'incidenza della parotite verso età più avanzate, il che potrebbe potenzialmente portare a un carico di malattia più grave di quello registrato prima dell'introduzione della vaccinazione, la vaccinazione dell'infanzia contro la parotite dovrebbe mirare a raggiungere una copertura vaccinale per lo meno dell'80%. Nel contesto di un programma nazionale di vaccinazione contro la parotite, l'OMS raccomanda di renderla una malattia a notifica obbligatoria. Se una grande proporzione della popolazione rimane sieronegativa per la parotite, si dovrebbe considerare attentamente l'opportunità di vaccinare gli adulti a rischio particolare.

## Considerazioni generali

### Aspetti di sanità pubblica

Prima degli anni '60, la parotite era una malattia comune diffusa in tutto il mondo, con un'incidenza annuale generalmente compresa tra 0,1-1% e fino al 6% in alcune popolazioni. Nei climi caldi la malattia è endemica tutto l'anno, mentre nei climi temperati l'incidenza è massima nei mesi invernali e primaverili. La parotite, che ha una mortalità complessiva di solo 1 caso ogni 10000 è una malattia benigna che si risolve spontaneamente, anche se è possibile che si verifichino complicanze quali meningite, encefalite e orchite. Nel 50-60% dei pazienti con parotite si riscontra pleiocitosi ( $>5$  leucociti/mm<sup>2</sup>) asintomatica nel liquido cerebrospinale, mentre viene riscontrata meningite sintomatica fino al 15% dei casi. L'encefalite da parotite si evidenzia nello 0,02-0,3% dei casi. Anche se la letalità da parotite è bassa, la malattia può causare danni permanenti quali paralisi, epilessia, paralisi dei nervi cranici, stenosi dell'acquedotto e idrocefalo. La sordità neurosensoriale secondaria a parotite è una delle cause principali di sordità nei bambini e colpisce circa 5 bambini ogni 100000 malati.

L'orchite, in genere monolaterale, colpisce il 20-50% dei maschi in età postpuberale che hanno contratto la parotite. Nel 20% di questi casi entrambi i testicoli sono interessati, ma l'orchite parotitica è raramente associata ad alterazioni permanenti della fertilità. L'infezione dell'ovaio e le mastiti sono abbastanza rare e pare senza conseguenze a lungo termine per le pazienti. L'acquisizione della parotite durante le prime 12 settimane di gravidanza è associata a un'elevata incidenza (25%) di aborto spontaneo, sebbene non siano state riscontrate malformazioni fetali dovute a infezione parotitica durante la gravidanza.

La pancreatite viene riportata come complicanza nel 4% dei casi circa, ma la relazione tra pancreatite conseguente a parotite e diabete mellito rimane ancora un'ipotesi. In epoca pre-vaccinale la parotite era la prima causa di encefalite virale. Secondo stime svedesi, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa si verificavano in quel Paese ogni anno circa 1000 casi di meningite parotitica che necessitavano di 20000 giorni di ricovero ospedaliero e causavano 20000-40000 giorni di invalidità.

Nei Paesi dove i vaccini contro la parotite sono stati introdotti alla fine degli anni '60, l'incidenza della parotite è caduta drammaticamente. La protezione contro la parotite è correlata

con la presenza di anticorpi specifici nel siero, che persistono per almeno 10 anni dopo la vaccinazione. Comunque, con una copertura vaccinale insufficiente possono ripresentarsi le epidemie, come è avvenuto negli Stati Uniti tra il 1985 e il 1987 dove fu registrato un aumento dell'incidenza della parotite di 5 volte. L'aumento fu accompagnato da uno spostamento dell'età di maggior incidenza da 5-9 anni a età maggiori. L'aumento maggiore fu visto nei ragazzi di 15-19 anni che rappresentarono più di un terzo di tutti i casi segnalati in quel periodo. Questa recrudescenza fu la conseguenza dei bassi livelli di copertura vaccinale nelle coorti di nascita 1967-1977. Non ci fu evidenza di diminuzione dell'immunità nelle persone vaccinate. Inoltre, gli Stati che richiesero l'obbligatorietà della vaccinazione contro la parotite per la frequenza della scuola ebbero un tasso di incidenza di solo un decimo di quella degli Stati che non richiesero questa vaccinazione, dimostrando che la mancanza di vaccinati e non i fallimenti vaccinali fu la prima causa della ripresa dell'epidemia e dello shift di età.

Nel 2000, 106 Paesi hanno inserito la vaccinazione anti-parotite nei programmi nazionali di vaccinazione, nella maggior parte dei casi in combinazione con i vaccini anti-morbillo e rosolia (MPR). Comunque, in Africa solo l'Egitto e in Asia solo il Brunei Darussalam, Singapore e la Thailandia hanno introdotto la vaccinazione di massa anti-parotite per i bambini. In queste regioni l'incidenza rimane elevata con picchi epidemici ogni 2-5 anni, interessando principalmente bambini di 5-9 anni.

## **L'agente patogeno e la malattia**

Il virus della parotite appartiene alla famiglia dei Paramyxoviridae. Il diametro medio di questo virus sferico è di 200 nm. L'involucro lipidico derivante dalla cellula ospite contiene un nucleocapside con un genoma a singola catena RNA. Due componenti della superficie, la proteina emoagglutinina-neuroaminidasi e la proteina di fusione, giocano un ruolo nella virulenza. Gli anticorpi contro la proteina emoagglutinina-neuroaminidasi neutralizzano il virus. Sono state caratterizzate altre quattro proteine strutturali, ma sono proteine interne del virione e non sono ritenute target importanti nella risposta immuno protettiva. Sono diffusamente disponibili semplici e affidabili test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assays) specifici per anticorpi anti-parotite.

I virus della parotite si replicano in diversi tipi di colture cellulari e anche nelle uova embrionate di gallina. Per l'isolamento iniziale nella diagnostica virologica di routine vengono utilizzate colture cellulari di rene di scimmia, rene di embrioni umani o cellule HeLa. La presenza del virus della parotite in una coltura cellulare viene individuata con il test HAI (HemAdsorption Inhibition).

L'uomo è l'unico ospite naturale conosciuto del virus della parotite. I virus vengono diffusi per contatto diretto o attraverso le goccioline emesse con l'aria respirata dal tratto respiratorio alto e la trasmissione richiede un contatto più stretto rispetto ai virus del morbillo e della varicella. I soggetti ammalati sono contagiosi due giorni prima e 9 giorni dopo la comparsa dell'ingrossamento delle ghiandole parotidi. Il tempo di incubazione medio è di 16-18 giorni con un range di 2-4-settimane. In genere la malattia inizia con sintomi aspecifici come mialgia, cefalea, malessere e febbre che entro un giorno sono seguiti dal caratteristico gonfiore unilaterale o bilaterale delle ghiandole parotidi. In circa il 10% dei casi entro 1-3 giorni anche altre ghiandole salivari sono visibilmente interessate. Dopo circa 1 settimana, la febbre e il gonfiore regrediscono e, se non compaiono complicanze, la malattia si risolve completamente. In circa il 30% dei casi l'infezione si presenta solo con una sintomatologia aspecifica o è del tutto asintomatica. La maggior parte delle infezioni nei bambini con meno di 2 anni sono subcliniche. Non c'è terapia specifica.

## **Risposta immunitaria protettiva**

Esiste un solo sierotipo di virus della parotite. In genere, l'infezione naturale conferisce una protezione contro il virus per tutta la vita, ma sono stati segnalati casi di recidive. Non si sa se la circolazione del virus selvaggio nella popolazione possa essere considerato un *booster* che rappresenta un requisito di immunità contro la malattia duratura per tutta la vita. La conferma sierologica di immunità si basa sulla dimostrazione nel siero di IgG specifiche usando i test facilmente disponibili. Nei soggetti immuni gli anticorpi IgA secreti dalla mucosa del nasofaringe mostrano attività neutralizzante nei confronti del virus della parotite e sono considerati una prima linea di difesa.

Studi in molti Paesi hanno dimostrato che la sieroprevalenza di anticorpi contro il virus della parotite può raggiungere circa il 90% dei soggetti di 14-15 anni. Perciò in queste popolazioni le persone nate 20 anni fa o più prima dell'avvio della campagna di vaccinazione dei bambini su larga scala, possono essere considerati immuni naturalmente. Comunque, la sieroprevalenza negli adulti può variare in maniera considerevole e in alcune zone meno del 50% delle persone hanno anticorpi misurabili. La siero prevalenza nella popolazione adulta può riflettere differenze nel: 1) tasso di trasmissione del virus parotite; 2) tempo trascorso dall'ultima epidemia; 3) test o metodica di laboratorio. Le persone ritenute suscettibili possono essere vaccinate senza dover fare prima un test di laboratorio.

## **Giustificazione per il controllo vaccinale**

Sebbene le morti dovute alla parotite siano rare, il fatto che in una popolazione non vaccinata quasi tutte le persone possano infettarsi e l'infezione sia associata a un grande numero di complicanze determina un carico economico importante per la società.

Studi di costo-efficacia mostrano che inserire una vaccinazione contro la parotite efficace nel programma nazionale di vaccinazione ha un rapporto costo-beneficio altamente positivo per la società in un Paese industrializzato. Ad esempio, in Austria, il rapporto beneficio-costi è stato del 3,6 nella vaccinazione di routine dell'infanzia usando il ceppo Jeryl-Lynn. Sarebbero utili altri dati sul rapporto costo-efficacia nei Paesi in via di sviluppo.

Vaccini anti-parotite efficaci e alti livelli di copertura vaccinale riducono l'incidenza di questa malattia in maniera significativa. Ad esempio, in Finlandia la parotite è stata eliminata nel 1996 dopo 14 anni di vaccinazione routinaria. La sorveglianza degli eventi avversi evidenzia la mancanza di danni permanenti o decessi attribuibili al vaccino. Inoltre, malgrado fossero stati importati alcuni casi, non si registrarono casi secondari, indicando un'immunità duratura nella popolazione.

## **I vaccini anti-parotite**

Negli Stati Uniti nel 1948 fu registrato un vaccino contenente virus della parotite ucciso, utilizzato dal 1950 al 1978, trovando poco favore poiché induceva un'immunità poco duratura e un'efficacia protettiva bassa. Da allora sono stati allestiti vaccini vivi attenuati in Giappone, nella Federazione Russa, in Svizzera e negli Stati Uniti. Per la produzione dei vaccini vivi sono stati usati diversi ceppi di virus della parotite. Inoltre, i vari preparati vaccinali realizzati a partire da uno stesso ceppo di virus possono non essere uguali a causa di differenze, ad esempio, nel numero di passaggi subiti, nel substrato cellulare e nel metodo di produzione.

## Ceppi Jeryl-Lynn

Dopo la registrazione nel 1967, negli Stati Uniti, il ceppo Jeryl-Lynn fu raccomandato per la vaccinazione routinaria nel Paese nel 1977. Il vaccino fu sviluppato attraverso passaggi del virus in uova embrionate di gallina, e poi in colture cellulari di embrione di pollo. Dal 1992, è stato somministrato a circa 135 milioni di bambini e adulti in tutto il mondo. Nel 1995 il numero dei casi registrati di parotite negli Stati Uniti era circa solo l'1% dei livelli pre-vaccinali. Studi eseguiti in Paesi industrializzati hanno mostrato che una singola dose del vaccino anti-parotite con ceppo Jeryl-Lynn porta a un tasso di sieroconversione dell'80-100%. Il 73% dei bambini vaccinati con una dose di vaccino MPR con ceppo Jeryl-Lynn, sono ancora sieropositivi dopo 10,5 anni. Similmente, seguendo un calendario vaccinale a due dosi somministrate a distanza di 5 anni, l'86% dei vaccinati risultano sieropositivi 4 anni dopo la seconda dose. Studi basati su epidemie negli Stati Uniti hanno dimostrato che l'efficacia protettiva del ceppo Jeryl-Lynn verso la parotite clinicamente evidente varia tra il 75% e il 91%.

Uno studio retrospettivo di 10 anni di casi ospedalizzati di parotite negli Stati Uniti ha mostrato che non c'è un rischio aumentato di meningite asettica nei soggetti vaccinati con MPR contenente il ceppo Jeryl-Lynn. In Germania sono stati registrati 0,1 casi ogni 100000 dosi somministrate di vaccino anti-parotite.

## Ceppi RIT 4385

Il vaccino Jeryl-Lynn contiene due distinti ceppi di virus attenuato, ma l'importanza della presenza di entrambi i ceppi è poco chiara. Il vaccino RIT 4385 deriva dal ceppo principale del vaccino Jeryl-Lynn. Esso è commercializzato in combinazione con il ceppo Schwarz del morbillo e il ceppo RA27/3 della rosolia nel vaccino MPR. In 7 studi è stata valutata un'immunogenicità comparabile con il vaccino Jeryl-Lynn. I bambini furono vaccinati con il vaccino RIT 4385 a una età compresa tra i 9 e i 24 mesi di vita. Furono indagati con un test diagnostico ELISA disponibile in commercio 1080 bambini che avevano ricevuto il vaccino RIT 4385; il 95,5% presentò sieroconversione. Dei 383 bambini che ricevettero il vaccino Jeryl-Lynn come MPR, il 96,9% evidenziò sieroconversione e la media geometrica del titolo anticorpale (GMT) fu in maniera significativa più alta tra i bambini che ricevettero il vaccino Jeryl-Lynn (1526 contro 1400 unità/ml, una differenza non clinicamente rilevante). L'incidenza di febbre, rash cutaneo, ingrossamento delle ghiandole salivari e convulsioni febbrili fu simile nei due gruppi, ma l'incidenza delle reazioni locali nel sito di iniezione (cioè dolore, rossore, gonfiore), fu significativamente più bassa tra i soggetti che ricevettero il ceppo RIT 4385. In Italia il vaccino MPR contenente il ceppo RIT 4385 fu confrontato con quello contenente il ceppo Rubini (vedi oltre) in bambini di età compresa tra i 12 e i 27 mesi. Si evidenziò sieroconversione nel 97% dei 498 soggetti inizialmente sieronegativi che ricevettero il vaccino RIT 4385 e la GMT fu di 1640 unità/ml utilizzando una metodica ELISA usualmente disponibile in commercio. Dei 147 soggetti inizialmente sieronegativi ricevuti il ceppo Rubini, evidenziò sieroconversione il 35,4% e la GMT fu 469; la differenza della sieroconversione e della GMT fu statisticamente significativa. L'incidenza dei sintomi locali e generali fu simile nei due gruppi con l'eccezione della febbre che fu più frequente tra i soggetti che ricevettero il ceppo RIT 4385 ( $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$  23,5% contro 16,8%;  $>39,5^{\circ}\text{C}$  2,6% contro 0,7%).

### **Ceppi Leningrad-3**

Il ceppo Leningrad-3 sviluppato nella vecchia URSS fu coltivato in colture cellulari di rene di cavia e passato successivamente in colture di embrione di quaglia giapponese. Esso è stato utilizzato nei programmi nazionali di vaccinazione della URSS/Federazione Russa dal 1980 in più di 25 milioni di bambini. Il ceppo Leningrad-3 ha raggiunto tassi di sieroconversione nei bambini di 1-7 anni dell'89%-98% e un'efficacia protettiva che varia da 92% a 99%. Inoltre, uno studio che coinvolse 13967 bambini di 1-12 anni dimostrò una efficacia protettiva sul campo del 96,6% quando usato come profilassi urgente durante un'epidemia di parotite nella Federazione Russa.

### **Ceppi L-Zagreb**

Il ceppo Leningrad-3 fu ulteriormente attenuato in Croazia attraverso passaggi in colture cellulari di fibroblasti di embrione di pollo. Il nuovo ceppo chiamato L-Zagreb è utilizzato per la produzione in Croazia e India e il vaccino con questo ceppo è stato somministrato a milioni di bambini in tutto il mondo. Studi su L-Zagreb in Croazia hanno evidenziato proprietà protettive equivalenti a quelle osservate con il ceppo Leningrad-3. In Croazia durante gli anni 1988-1992, sono stati riportati 90 casi di meningite asettica ogni 100000 dosi di vaccino MPR contenente il ceppo della parotite L-Zagreb, mentre col sistema di sorveglianza passiva in Slovenia tra il 1990 e il 1996 è stata rilevata una incidenza pari a 2 casi ogni 100000 dosi somministrate.

### **Ceppi Urabe**

Il vaccino vivo della parotite preparato con il ceppo Urabe è stato registrato per la prima volta in Giappone, e successivamente in Francia, Belgio e Italia. Il ceppo Urabe viene prodotto sia utilizzando la membrana amniotica di uova embrionate di gallina sia colture cellulari di embrione di pollo. Preparazioni vaccinali con il ceppo Urabe sono state usate con successo in molti paesi e dal 1979 più di 60 milioni di persone hanno ricevuto questo vaccino. Il tasso di sieroconversione nei bambini di età 12-20 mesi varia tra 92%-100% e nei bambini di 9 mesi tra 75%-99%. Nella Gran Bretagna uno studio di confronto tra i vaccini contenenti il ceppo Jeryl-Lynn e il ceppo Urabe in combinazione con i vaccini contro morbillo e rosolia mostrò che il tasso di sieropositività dopo 4 anni di una singola dose di vaccino MPR era di 85% per il ceppo Urabe e 81% per il ceppo Jeryl-Lynn. In Canada dopo 5-6 anni dalla somministrazione di una singola dose di vaccino MPR i corrispondenti tassi erano del 93% e 85% rispettivamente. In alcuni Paesi un'associazione tra meningite vaccino-indotta e preparati vaccinali contenenti il ceppo Urabe ha provocato il ritiro dal commercio. In Gran Bretagna è stato stimato un caso di meningite asettica ogni 11000 dosi di vaccino. In Giappone è stato registrato un tasso approssimativo di 100 casi ogni 100000 dosi di MPR contenenti il ceppo Urabe, anche se il tasso varia a seconda della ditta produttrice. La differenza dei tassi può riflettere differenze nella sorveglianza o differenze nella reattogenicità del ceppo vaccinale Urabe. I preparati vaccinali contenenti il ceppo Urabe contengono vari ceppi di virus parotite e questi ceppi possono differire nella neurovirulenza.

### **Ceppi Rubini**

Il ceppo Rubini fu registrato per la prima volta in Svizzera nel 1985. Fu sviluppato attraverso passaggi in linee cellulari di cellule diploidi umane, passaggi in serie su uova embrionate di

gallina e poi adattate a linee cellulari diploidi MRC-5 umane. Studi che hanno utilizzato metodiche ELISA standard hanno mostrato in maniera evidente un tasso di sieroconversione e GMT nei soggetti che ricevettero il vaccino con ceppo Rubini più bassi rispetto a quelli vaccinati con i ceppi Jeryl-Lynn e Urabe. Osservazioni recenti sui vaccini contenenti il ceppo Rubini suggeriscono che questi hanno un'efficacia minore rispetto a quelli contenenti i ceppi Jeryl-Lynn e Urabe. In Svizzera uno studio di 3 anni mostrò che il ceppo Rubini conferisce una protezione solo nel 6,3% dei casi mentre i vaccini contenenti i ceppi Urabe e Jeryl-Lynn raggiungono un'efficacia del 73,1% e 61,6% rispettivamente. Risultati simili sono stati riportati in molti altri studi. Una spiegazione di questi risultati mediocri può essere il grande numero di passaggi (più di 30) che determinano un ceppo vaccinale eccessivamente attenuato. Sulla base di questi dati di sieroconversione ed efficacia sul campo, l'OMS raccomanda di non usare il ceppo Rubini nei programmi nazionali di vaccinazione.

### **Altri ceppi**

Ceppi di virus della parotite attenuati utilizzati solo in maniera limitata sono i ceppi Hoshino, Torii e NKM-46. Questi sembrano possedere proprietà immunogeniche simili al ceppo Urabe.

## **Caratteristiche generali dei vaccini e calendario vaccinale**

Si raccomanda di somministrare il vaccino anti-parotite in dose unica all'età di 12-18 mesi. Ciò a causa della persistenza degli anticorpi materni contro la parotite per un'infezione o vaccinazione precedente che interferisce con la risposta ai vaccini della parotite nei neonati. I vaccini preparati con il ceppo URABE in genere si sono rivelati immunogeni nei bambini di 9 mesi, ma per gli altri tipi di ceppi i dati sono pochi per i bambini di quest'età.

I vaccini anti-parotite sono disponibili in preparazioni monovalenti, bivalenti (morbillo-parotite) e trivalenti (morbillo-parotite-rosolia). Le indicazioni dell'OMS non specificano le quantità minime di virus-vaccino che dovrebbe contenere una dose umana. Questa viene determinata dall'autorità nazionale di regolamentazione del Paese dove viene prodotto il vaccino. La maggior parte di questi vaccini contengono più di 1000 CCID<sub>50</sub> (Cell Culture Infectious Dose 50 = dose infettante in grado di dare effetto citopatico nel 50% della coltura cellulare) di virus attenuato della parotite per dose. A seconda della ditta produttrice, vengono utilizzati come stabilizzanti la gelatina idrolizzata e/o il sorbitolo e come conservante la neomicina. Per questi vaccini deve essere garantita la catena del freddo e devono essere protetti dalla luce prima e dopo la ricostituzione. Il vaccino ricostituito deve essere eliminato se non viene utilizzato entro le 6 ore.

## **Reazioni avverse**

In genere, le reazioni avverse al vaccino anti-parotite sono rare e benigne. Le reazioni avverse più comuni sono l'infiammazione delle parotiti e febbre di grado modesto. Comunque, si può evidenziare raramente febbre di grado moderato ed è stata riportata con frequenza molto variabile meningite asettica. Le differenze notate nella frequenza di meningite asettica riflette non solo le differenze dei ceppi virali utilizzati nei preparati, ma anche la variabilità nel disegno

dello studio e nella pratica clinica. La comparsa della meningite asettica non è immediata (intervallo medio di comparsa di 23 giorni, range 18-34 giorni, in uno studio in Gran Bretagna), perciò ci possono essere dei limiti nella capacità di rilevamento di questi casi con la sorveglianza passiva. La meningite vaccino-associata si risolve spontaneamente in meno di una settimana senza sequele. Sono stati riportati casi di orchite e sordità neurosensoriale conseguenti alla vaccinazione anti-parotite. I dati disponibili suggeriscono che ci sono differenze ceppo specifiche riguardo alle reazioni avverse, ma questi dati non sono sufficientemente solidi per essere alla base di raccomandazioni sul non utilizzo di uno specifico ceppo. Sono necessari dati migliori per poter avere stime più precise sul rischio di meningite asettica per coloro che ricevono i diversi ceppi di vaccino.

## Controindicazioni

Ci sono poche controindicazioni ai vaccini della parotite. Come tutti i vaccini vivi attenuati, il vaccino contro la parotite non deve essere somministrato a persone con gravi deficienze immunitarie o immunosoppressione. Non sono stati documentati danni fetali quando il vaccino è stato somministrato a donne in gravidanza. Rappresentano controindicazione l'allergia ai componenti dei vaccini, come la neomicina o la gelatina.

## La posizione generale dell'OMS sui nuovi vaccini

I vaccini destinati all'uso in sanità pubblica su larga scala devono:

- soddisfare i requisiti di qualità definiti nel documento informativo sulla qualità dei vaccini del GPV;<sup>1</sup>
- essere sicuri e avere un impatto significativo contro la malattia in questione in tutte le popolazioni target;
- se destinati a neonati o bambini piccoli, essere facilmente adattabili ai calendari vaccinali e ai tempi dei programmi nazionali di immunizzazione dell'infanzia;
- non interferire significativamente con la risposta immunitaria ad altri vaccini somministrati simultaneamente;
- essere formulati tenendo conto dei problemi tecnici che si possono incontrare, ad esempio, in termini di refrigerazione e di conservazione;
- avere prezzi appropriati ai differenti mercati.

## La posizione dell'OMS sui vaccini anti-parotite

I vaccini della parotite attualmente disponibili variano rispetto a reazioni avverse ed efficacia protettiva, ma ci sono ampie evidenze che i migliori tra questi vaccini sono altamente efficaci e sicuri. La prima vaccinazione anti-parotite, specialmente nella combinazione raccomandata con i vaccini rosolia e morbillo, si adatta facilmente ai programmi nazionali di vaccinazione e non

---

<sup>1</sup> Documento WHO/VSQ/GEN/96.02. Disponibile presso il VAB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

interferisce significativamente con i vaccini somministrati contemporaneamente. Quando inclusi in programmi nazionali di vaccinazione efficaci, questi vaccini hanno determinato una drammatica riduzione dell'incidenza della parotite.

La decisione di introdurre la vaccinazione anti-parotite dovrebbe basarsi sulla valutazione del peso della malattia, dell'efficacia e delle reazioni avverse del vaccino, del costo del programma di prevenzione e delle altre priorità in tema di prevenzione delle malattie infettive. Vista la morbosità moderata e la bassa mortalità di questa malattia, sono essenziali le informazioni sul peso di questa malattia (incluso l'impatto socio-economico) quando si devono prendere delle decisioni riguardo alle priorità della vaccinazione contro la parotite nei programmi nazionali di vaccinazione. Riguardo all'efficacia, le autorità di sanità pubblica dovrebbero garantire che i vaccini anti-parotite raccomandati per l'utilizzo nei programmi nazionali di vaccinazione abbiano dati che confermino l'efficacia "sul campo". I vaccini che non sono efficaci non dovrebbero essere utilizzati. A causa della sua conosciuta scarsa efficacia, il vaccino contenente il ceppo Rubini non dovrebbe essere utilizzato nei programmi di vaccinazione nazionali. Le persone vaccinate in precedenza con il ceppo Rubini dovrebbero ricevere una dose di vaccino anti-parotite efficace per assicurare la protezione.

La quantità di informazione sulle reazioni avverse da vaccino dopo la somministrazione dei differenti ceppi vaccinali della parotite sono variabili. Poiché il vaccino della parotite è di solito somministrato in combinazione con i vaccini del morbillo e della rosolia come MPR, risulta spesso difficile attribuire un particolare evento avverso alla componente anti-parotite del vaccino. Comunque, i dati disponibili suggeriscono che usando determinati ceppi si può avere un più alto tasso di meningiti asettiche, e ciò dovrebbe essere tenuto in considerazione quando si deve decidere sull'introduzione della vaccinazione e sulla scelta del vaccino. Un recente meeting sui vaccini<sup>2</sup> contro la parotite ha raccomandato che l'OMS continui a raccogliere e ad analizzare i dati disponibili sugli eventi avversi correlati con l'uso di vaccini contro la parotite. Comunque, il meeting ha concluso che in termini di sicurezza, tutte le preparazioni di vaccino della parotite disponibili sono accettabili per i programmi di immunizzazione.

## Programmi

L'avvio della vaccinazione routinaria contro la parotite dovrebbe avere la precedenza assieme ad altri interventi possibili di prevenzione. L'introduzione del vaccino contro la parotite nei programmi nazionali di vaccinazione dovrebbe essere presa in considerazione solo nei Paesi che hanno o stanno per attivare adeguati programmi di vaccinazione per l'eliminazione del morbillo e il controllo della rosolia congenita.

I Paesi che prendono in considerazione l'inserimento della vaccinazione contro la parotite nei loro programmi di vaccinazione di massa dovrebbero individuare l'obiettivo del controllo della malattia (eliminazione o controllo) e di conseguenza predisporre un programma di vaccinazione adeguato.

## Controllo della parotite

Il controllo della parotite può essere raggiunto attraverso una sistematica elevata copertura vaccinale con un vaccino della parotite efficace somministrato a 12-18 mesi di vita. Si dovrebbe

---

<sup>2</sup> Riunione mondiale sui vaccini anti-parotite e la politica vaccinale, Geneva, 24-25 maggio 2001.

notare che i bambini vaccinati a 12 mesi o più con la maggior parte dei vaccini hanno ottimi tassi di risposta sierologica. Tassi di copertura vaccinali più bassi del 70-80% possono determinare uno shift epidemiologico poiché una circolazione ridotta (ma non interrotta) del virus della parotite nella comunità può indurre un aumento del numero dei casi negli adulti non immunizzati dalla infezione naturale. Aggiungere il vaccino anti-parotite ai programmi di vaccinazione contro il morbillo e la rosolia, utilizzando il vaccino combinato MPR, è ottimo sul piano logistico e il vaccino combinato MPR è fortemente raccomandato quando è possibile permetterselo e quando le scorte del vaccino sono sufficienti.

## **Eliminazione della parotite**

Le strategie per raggiungere l'eliminazione della parotite comprendono: 1) una copertura vaccinale elevata (> del 90%) con una prima dose di vaccino a 12-18 mesi di età; 2) assicurare una seconda opportunità di vaccinazione; e 3) interventi di vaccinazione catch-up nelle coorti suscettibili. Non è necessaria una seconda opportunità di vaccinazione nei paesi dove il livello di copertura vaccinale dopo la prima dose è molto elevato (>95%). Se è necessaria una seconda dose, questa può essere somministrata attraverso un calendario che preveda due dosi di routine oppure campagne periodiche di catch-up. Infine, se viene attivata una campagna iniziale di catch-up, l'età target della campagna dovrebbe essere individuata considerando la suscettibilità per la parotite. Nella maggior parte delle popolazioni non vaccinate, la maggior parte dei bambini acquisisce l'infezione della parotite prima dei 10 anni. I Paesi che prevedono di attivare campagne vaccinali di massa contro la parotite dovrebbero porre particolare attenzione alla pianificazione, includendo anche la revisione critica dei ceppi vaccinali scelti, prevedendo linee guida per il monitoraggio, la sorveglianza e la gestione delle reazioni avverse a vaccino (che tendono a essere più spesso segnalate nel corso delle campagne) e informando gli operatori sanitari sul tasso atteso di reazioni avverse, sulla promozione delle vaccinazioni nella comunità e sull'educazione alla salute.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc  
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

*Roma, marzo 2003 (n. 1) 1° Suppl.*