

I VACCINI

Generalità attuali per il loro impiego razionale

G. CARAMIA, M. VENDEMMIA¹

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia Azienda, Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi", Ancona;

¹Servizio di Neonatologia e Rianimazione Neonatale, Ospedale "La Timone Enfants", Università di Marsiglia, Francia

CONSIDERAZIONI INTRODUTTIVE

La possibilità di difendersi nei confronti di gravi malattie trasmissibili, risale ai tempi più antichi dato che la medicina popolare riporta, come conoscenza empirica, alcune pratiche attraverso le quali si cercava di determinare una difesa contro le patologie più temute.

Ogni anno 2-4 milioni di bambini di età inferiore ai due anni muoiono per tetano, difterite, morbillo, meningite, malaria, sepsi. La maggior parte di questi muore entro i primi mesi di vita, prima che possano essere somministrati

o si possano rendere efficaci i vaccini.

Le conoscenze in tale ambito sono modestamente e lentamente progredite per molti secoli ed hanno ricevuto un notevole impulso solo dopo la dimostrazione di Jenner, alla fine del 1700 in un bambino di otto anni, che dopo aver contratto il vaiolo delle mucche in seguito alla inoculazione fatta da Jenner, non si ammalò di vaiolo umano somministratogli sei settimane dopo. Solo un secolo dopo però Emil von Behring, conducendo esperimenti sul tetano, dimostrò che l'immunità era dovuta alla comparsa nel

Tabella I. Calendario vaccinale raccomandato

Vaccini	3° mese	5° mese	11° mese	12-18° mese	24-36° mese	5-6° anno	9-11° anno	12° anno
Poliomielite	IPV	IPV*	IPV**		IPV#			
Difterite-Tetano-Pertosse	DTP/a	DTP/a*	DTP/a**			DTP/a		Td&
Epatite B	HBV	HBV*	HBV**					HB***
H. Influenzae tipo B	Hib	Hib*	Hib**	Hib§				
Neisseria Meningitidis C	NMC	NMC	NMC	NMC§*				
Streptococcus Pneumoniae eptavalente	Spe	Spe*	Spe**	Spe§*				
Morbillo-Rosolia-Parotite				MPR^		MPR^^	R****	MPR^^
Varicella				Var&				

*Almeno 6 settimane dalla dose precedente: ricordare che nei figli di madre HbsAg positiva vanno somministrate, entro le prime 12-24 ore di vita le Ig specifiche anti epatite B e, in altra sede, il vaccino HBV. La seconda dose va somministrata dopo 4 settimane, la terza dopo il compimento della 8ª settimana di vita e la quarta fra l'11° e il 12° mese di vita; **Almeno 6 mesi dalla dose precedente; # almeno 12 mesi dalla dose precedente; Td& tetano e difterite per adulti; *** Tre dosi, schema 0, 1, 6 mesi se la vaccinazione inizia a 12 aa.; **** Solo Rosolia in bambine prepubere. § L'attività immunogenica del vaccino Hib, legato alla combinazione con il vaccino DTPa è ridotta se le 3 dosi di vaccino vengono somministrate al 3°, 4° e 5° mese di età. Viene pertanto raccomandato solo per i bambini vaccinati con tale schedula, una dose di Hib, come richiamo dopo l'anno oppure fare la terza dose dopo l'anno. §* Con il vaccino antimeningococcico e antipneumococcico coniugato eptavalente il numero delle dosi è di 4, se all'inizio della vaccinazione il bambino ha meno di 6 mesi, di tre fra 7 e 12 mesi, e possibilmente di due fra 13 e 24 mesi. La somministrazione contemporanea di vaccino coniugato eptavalente ed esavalente (antipolio tipo Salk, antitetanica, antidifterica, antipertosse, antihaemophilus influenzae, antiepatite B), a volte determina effetti collaterali molto più evidenti di quelli che si hanno con la somministrazione separata anche se fortunatamente senza alcuna conseguenza di lungo termine. Si può pertanto eseguire esavalente e, dopo 1-2 settimane, il vaccino coniugato eptavalente. I bambini che hanno superato una malattia invasiva da pneumococco debbono ricevere tutte le dosi raccomandate del vaccino eptavalente coniugato o del vaccino 23 valente, a seconda dell'età e delle condizioni sottostanti. La serie completa delle dosi previste va completata, anche se era stata interrotta da un episodio di malattia pneumococcica invasiva (15, 16); MPR^ e terza dose dell'esavalente possono essere somministrati insieme in due sedi però diverse (Conferenza Stato Regioni 13 novembre 2003 - Roma) e comunque per l'MPR non oltre il 15° mese: dopo qualche settimana si può somministrare vaccino antipneumococco eptavalente (Prevenar) e vaccino antimeningococco gruppo C (Menjugate) se si ravvisa la necessità. MPR^^ la seconda dose andrebbe fatta a 4-6 anni e non a 12 per "ripescare" e proteggere prima quei soggetti che per motivi diversi non hanno potuto usufruire della corretta protezione della prima somministrazione. Se ciò non è possibile a 12 anni. Var& in caso di terapia cortisonica in corso, rinviare la vaccinazione e/o attendere che la dose di prednisone sia sospesa o almeno ridotta a meno di 2 mg/kg/die di prednisone (o di suoi equivalenti) e/o 20 mg al giorno, se pesa più di 10 kg. La vaccinazione in USA è consigliata dopo i 12 mesi di vita nei bambini suscettibili; i soggetti suscettibili di età uguale o superiore a 13 anni dovrebbero ricevere 2 dosi ad almeno 4 settimane di intervallo.
IPV: vaccino antipoliomielite inattivo-iniettivo; DTP/a: vaccino antidifterite-tetano-pertosse/acellulare; Td: vaccino antidifterite-tetano dell'adulto; HBV: vaccino antiepatite B; Hib: vaccino anti H. influenzae tipo b; MPR: vaccino anti morbillo-parotite-rosolia; NMC: vaccino anti meningococco gruppo C; Var: vaccino antivaricella. Spe: vaccino antipneumococco eptavalente.

sangue di anticorpi (1).

Da queste due pietre miliari della storia dell'immunizzazione, negli ultimi anni, grazie al miglioramento delle tecnologie e delle conoscenze in epidemiologia ed immunologia, le acquisizioni sulle vaccinazioni sono notevolmente progredite permettendo di elaborare in modo razionale un programma di vaccinazioni, obbligatorie e non, orientate verso il massimo di efficacia ed innocuità per il singolo e la comunità e non solo per i bambini della prima infanzia (2-5).

Per favorire il corretto comportamento, vengono riportate

alcune attuali nozioni, di solito reperibili con una certa difficoltà, che, in particolari situazioni, in soggetti immigrati e/o mai vaccinati, in caso di viaggi all'estero in zone a rischio di contagio o di ipotetiche manifestazioni collaterali e complicazioni ecc., è utile ed opportuno poter rapidamente e facilmente consultare e controllare a conferma del proprio operato. Questo, nell'ottica di quanto proposto dalla medicina basata sulle evidenze, soprattutto per alcuni vaccini di recente messi in commercio quali il vaccino anti Hemofilus Influenza, quello anti pneumococco,

Tabella II. Calendario delle vaccinazioni raccomandate nei soggetti non vaccinati nel primo anno di vita o con stato di immunizzazione non noto o incerto

Età/intervalli raccomandati	Immunizzazione	Commento
Meno di 7 anni		
Prima visita	DTaP, Hib, Spe, HBV, NMC, MPR, IPV	Se età >5anni non esegue Hib
Dopo 6-8 settimane	DTaP, Hib, HBV, IPV, Var	
Dopo 8 mesi	DTaP, Hib, HBV, IPV	
4-6 anni	DTaP, IPV, MPR	IPV non è necessaria se III dose dopo i 4 anni
7-12 anni		
Prima visita	HBV, NMC, IPV, MPR, Td	
Dopo 2 mesi	HBV, IPV, Var, Td	MPR a 12 a. 3 dosi
Dopo 8-14 mesi	HBV, IPV, Td	

Td: tossoide tetanico e difterico formulazione ridotta per la difterite, in uso per gli adulti. Nei soggetti in cui non vi sono dati certi sulle vaccinazioni eseguite, può essere utile il controllo del titolo anticorpale del tosside tetanico (antitetanica e antidifterica vengono praticate sempre contemporaneamente): se titolo anticorpale per il tetano è > 0.1 U/ml = protezione; se titolo 0.01-0.1 U/ml = fare richiamo; se titolo < 0.01 U/ml = fare intero ciclo vaccinale. Ricordare che per il vaccino contro il tetano, nei primi sei anni di vita è bene non superare le 5, massimo 6 dosi per evitare una reazione da ipersensibilità tipo II (reazione di Arthus). HBV: per i bambini adottati o figli di immigrati provenienti da paesi dove l'epatite B è molto diffusa e quindi con la probabilità di aver contratto l'infezione ed avere forme croniche già nei primi anni di vita, sarebbe bene, valutate le condizioni cliniche, cercare anche l'HBsAg e l'anti-HBc per verificare la possibile esistenza di una tale condizione patologica.

Tabella III. Raccomandazioni per l'immunizzazione per viaggi in Paesi in via di sviluppo

Misure preventive	Durata del viaggio		
	Breve (<2 sett.)	Intermedia (2 sett. - 3 mesi)	Lunga o residenziale (>3 mesi)
Aggiornamento della scheda vaccinale	+	+	+
- DTP/DTPa anche ad intervalli di 4 sett. (completare la serie prima partenza)	+	+	+
- Poliovirus anche ad intervalli di 4-8 sett. (completare la serie prima partenza)	+	+	+
- Morbillo dose ulteriore se prima è stata fatta a 6-11 mesi	+	+	+
- Varicella	+/-	+/-	+/-
- Epatite B	+	+	+
Epatite A (in regioni endemiche)	+ (<2 aa Ig; >2 aa vaccino)	+ (<2 aa Ig; >2 aa vaccino)	+ (>2 aa vaccino)*
Febbre gialla (in regioni endemiche)	+	+	+
Tifo (se si consuma cibi fuori da centri turistici)	+/-	+	+
Meningite meningococcica (per regioni endemiche Africa centrale e durante epidemie NMC)	+/-	+/-	+/-
Rabbia (solo per rischio esposizione animali)	+	+	+
Encefalite giapponese (in regioni endemiche)	-	+/-	++

+ : raccomandata; +/- : da prendere in considerazione; - : non raccomandata.

*: la risposta è modesta fino all'età di 6 mesi.

Tabella IV. Tipi di vaccini

Vaccino	Tipo
BCG	Batteri vivi attenuati
Colera	Batteri inattivati
DTP	Tossoidi e batteri inattivati
DTPa	Tossoidi e frazioni batteriche detossificate
Epatite A	Virus inattivato
Epatite B	Antigene di superficie ricombinante
Febbre gialla	Virus vivo attenuato
Hib	Polisaccaride coniugato a carrier proteici (anatosina difterica o tetanica)
Influenza	Virus inattivato a virus uccisi
Encefalite giapponese	Virus inattivato
Meningococco	Polisaccaridi dei sierotipi A,C,Y, W135
Meningococco C	Oligosaccaride coniugato con proteina <i>Corynebacterium diptheriae</i>
MMR (Morb-Ros-Par)	Virus vivo attenuato
Morbillo	Virus vivo attenuato
Parotite	Virus vivo attenuato
Pertosse	Vaccino acellulare di frazioni batteriche detossificate
Pneumococco	Polisaccaridi di 23 sierotipi Eptavalente con proteina carrier
Poliovirus IPV	Virus inattivato
Rabbia	Virus inattivato
Rosolia	Virus vivo attenuato
Tetano	Tossoidi
Tetano/Difterite (DT)	Tossoidi
Tifo - Parenterale	Batteri inattivati
- Orale	Batteri vivi attenuati
Varicella	Virus vivo attenuato

quello anti meningococco C, quello anti varicella e quello, annualmente di gran lunga più usato, anti virus influenzale (6-20).

Non si deve infatti mai dimenticare che ogni vaccinazione è un atto medico che richiede l'uso di precauzioni particolari quali un'accurata anamnesi ed esame obiettivo, eventuali tests preliminari ed informazioni su rischi e benefici che ne possono derivare (21) (Tabelle I, IV).

ATTUALITÀ SUL VACCINO PIÙ USATO

Una particolare attenzione merita il vaccino antinfluenza. Infatti ogni anno 4-5 milioni di italiani, cioè il 10% degli adulti e il 30% dei bambini sono costretti a letto a causa di tale infezione (22). Numerose sono le complicanze e i ricoveri, più o meno congrui, di pazienti a rischio elevato (23, 24)

Il valore di incidenza più alto registrato nelle ultime quattro stagioni di sorveglianza dell'infezione interessa l'età 0-14 e i ricoveri per influenza da zero a due anni è il più elevato: un terzo dei casi di influenza nei bambini di età inferiore all'anno si verifica nei primi sei mesi, epoca in cui non è ancora consigliata la vaccinazione, spesso per la presenza in famiglia di altri bambini (25-27).

Anche le complicanze quali otite, convulsioni

febrili ecc. da zero a sei anni e da undici a quattordici sono paragonabili a quelli dei medesimi gruppi a rischio. Il decorso della malattia è più grave nei bambini più piccoli e nelle persone più vecchie (28, 29) e si ritiene che ogni anno l'epidemia determini in Italia 3.000-5.000 morti. Negli Stati Uniti 36.000 persone muoiono per complicanze connesse con l'influenza. Recenti studi hanno inoltre evidenziato che: i bambini rappresentano un elemento fondamentale nella diffusione del virus influenzale durante le epidemie annuali d'influenza; almeno nei primi anni di vita (fino a 5 anni) rappresentano un gruppo a rischio per complicanze, ricovero in ospedale ed eccesso di morti, come e forse più di quanto non avvenga negli anziani; la vaccinazione contro l'influenza in tutti i bambini in età scolare, nell'arco di 15 anni, ha portato, per i meccanismi dell'immunità di gregge, a una grande riduzione dell'incidenza della malattia, delle complicanze, dei ricoveri e delle morti nelle persone anziane (29). E' stato calcolato che una morte viene prevenuta ogni 420 vaccinazioni in bambini (25, 26, 30-32).

Per il vaccino contro l'influenza, il Ministero della Salute il 22 luglio 2003 ha emanato una circolare (la n. 5) sulla "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2003-2004". Nella circolare vengono ripor-

Tabella V. Controindicazioni, precauzioni ed immunizzazione in particolari circostanze cliniche

Sintomi o Malattie	Vaccino	Vaccinare
Allergie		
Lievito del pane (anafilassi)	HB	no
Gelatina (anafilassi)	MMR, Varicella	no
Neomicina (anafilassi)	MMR - IPV - Varicella	no
Streptomina (anafilassi)	IPV	no
Reazioni anafilattiche a precedenti dosi di vaccino	tutti	no
Febbre		
<38,5°C senza compromissione generale	tutti	sì
>8,5°C con compromissione generale	tutti	no
Vomito - Diarrea		
Lieve	tutti	sì
Moderato-Severo	tutti	no
Malattie		
Acute lievi	tutti	sì
Acute gravi	tutti	no
Croniche	tutti	valutare caso per caso
Convulsioni		
Storia familiare	tutti	sì. Valutare se somm. Paracetamolo prima DTPa e poi ogni 4h per 24h
Entro 3 gg dopo precedente dose DTPa	DTPa	valutare rischi e benefici
Patologia neurologica	DTPa	valutare rischi e benefici
Terapia antimicrobica	tutti	sì
Convalescenza	tutti	sì
Recente esposizione a mal. infettive contagiose	tutti	sì
Allattamento	tutti	sì
Trombocitopenia	MMR	Valutare rischi e benefici
Storia personale Porpora trombocitopenica	MMR	Valutare rischi e benefici
Corticoterapia		
Terapia a basse dosi (<20 mg/die) per meno 2 sett.	tutti	sì
Terapia a basse dosi a giorni alterni	tutti	sì
Terapia topica	tutti	sì (se non immunosoppressione sistemica)
Terapia ad alte dosi (>20 mg/die) a giorni alterni o continua	Vacc. a virus vivi	sì. Dopo 1 mese dalla sospensione del trattamento
Immunodeficienze		
Acquisite e Congenite	OPV - MMR - Varicella - BCG	no
Immunodeficienze combinate	tutti	no
Immunodeficienze (IgA, IgG, complemento, funz. granulociti)	tutti	sì
Immunodeficienze immunità T (es. Di George)	OPV - Varicella - MMR - BCG	no
Storia familiare	OPV - Varicella	dopo valutazione immunità
Contatti familiari	OPV	no
Asplenia	Pneumococcico-Meningococcico-Hib	sì: Raccomandati
HIV		
Asintomatici	OPV - Varicella	no
Sintomatici	OPV - Varicella - MMR - BCG	no
Contatti familiari	OPV	no
Somministrazione recente Ig im o ev	MMR Varicella	Intervallo 3-11 mesi Intervallo di 5 mesi. Non somm. Ig per 3 mesi dopo vaccinazione
Reazioni a precedenti dosi vaccino		
Anafilassi	tutti	escludere vaccino incriminato
Reazione locale	tutti	sì
Reazioni a precedenti dosi DTP/DTPa		
Febbre >40°C entro 48h		valutare rischi e benefici
S. Guillain-Barré entro 6 sett.		valutare rischi e benefici
Convulsioni entro 3 gg		valutare rischi e benefici
Stato di shock entro 48h		valutare rischi e benefici
Pianto inconsolabile persistente >3h entro 48h		valutare rischi e benefici
Encefalopatia entro 7gg		no
Storia familiare di reazioni avverse		sì
Storia familiare di AIDS		sì
Prematurità (dopo 3° mese di vita)		sì. IPV se ancora ricoverato. Se affetto da cardiopatie o disturbi respiratori cronici e >6 mesi vacc. anti-influenzale; se <6 mesi vaccinare convidenti.
Gravidanza	MMR, Varicella, Meningococco Tifo, IPV	no precauzione
Gravidanza in convidenti	tutti	sì
Test alla TBC contemporaneo alle vaccinazioni	MMR	no. Sopprime la reattività alla TBC
Soggetti TBC o PPD+	tutti	sì
Somministrazione simultanea di vaccini diversi	tutti	sì. Controindicata solo per OPV e vacc. febbre gialla e anticolerica. Intervallo 4 sett MMR e BCG con altri vaccini
Familiari non vaccinati con il vaccino che riceverà il bambino	OPV (non più in uso in Italia)	vaccinare con IPV prima o contemporaneamente al bambino

OPV: non più in uso in Italia: va sostituito con il IPV

tate le categorie di soggetti cui i servizi di prevenzione dovranno offrire la vaccinazione contro l'influenza (in altre parole le categorie a rischio riconosciuto):

1. soggetti di età pari o superiore a 65 anni;
2. soggetti in età infantile o adulta affetto da: a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa la malattia asmatica), circolatorio, uropoietico; b) malattie degli organi emopoietici; c) diabete ed altre malattie dismetaboliche; d) sindromi da malassorbimento intestinale e) fibrosi cistica; f) malattie congenite ed acquisite che comportino carenza di anticorpi, inclusa l'infezione da HIV; g) patologie per le quali siano programmati interventi chirurgici;
3. soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo;
4. personale di assistenza o contatti familiari di soggetti ad alto rischio;
5. bambini reumatici soggetti a ripetuti episodi di patologia disreattiva che richieda la prolungata somministrazione di acido acetilsalicilico e a rischio di sindrome di Reye in caso d'infezione influenzale.

La vaccinazione viene anche raccomandata per il personale operante a vario titolo in allevamenti animali in cui sia stata riscontrata la presenza di infezione da virus influenzali appartenenti a qualsiasi sottotipo antigenico.

Va inoltre rilevato che in Italia vengono vaccinati contro l'influenza solo il 50% degli anziani e meno del 10-20% delle persone che appartengono agli altri gruppi ad alto rischio, compresi i bambini con patologie. La vaccinazione di queste persone permette un elevato vantaggio di salute sia personale che complessivo perché riduce del 70-80% l'elevato numero di morti e l'alta frequenza di complicanze e ricoveri (33-35).

La vaccinazione dei soggetti non a rischio serve non tanto per prevenire delle complicanze e delle morti, ma, con la prevenzione della malattia, di evitare costi sociali determinando l'interruzione delle attività quotidiane (andare a scuola, al lavoro, ecc.) e spese accessorie (36, 37).

In gravidanza le gravi influenze possono aumentare il rischio di aborto spontaneo, di ricoveri ospedalieri e di complicazioni per l'interessamento del cuore, del polmone e della funzione immunologica. Infatti secondo studi di molti anni fa (38) durante la pandemia di Spagnola del 1918-1919 la mortalità delle gravide per polmonite raggiunse valori del 50% con picchi più elevati nei periodi più avanzati di gestazione. Durante la pandemia di Asiatica del 1957-1958 sono state registrate simili percentuali di mortalità da polmonite in donne che accudevano bambini e che erano gravide (39, 40) e il 10% di tutte le morti per influenza sono risultate essere gravide nell'ulti-

ma epoca di gestazione. Successivamente un elevato numero di visite, complicazioni, ricoveri ospedalieri per patologia respiratoria acuta, aborti ed elevati indici di mortalità del neonato e della madre sono stati riportati soprattutto durante gli ultimi periodi di gestazione (22, 29, 41-44).

Per tale motivo, per ridurre ogni preoccupazione nei confronti dei possibili effetti negativi sul feto e poiché il rischio di aborto spontaneo è più comune nel primo trimestre di gestazione, tutte le vaccinazioni sono, quando possibile, evitate e posticipate nel secondo e nel terzo trimestre. Comunque tutti i vaccini a virus viventi attenuati, se possibile, dovrebbero essere evitati e sostituiti con vaccini a virus uccisi.

In Italia viene raccomandata la vaccinazione in gravidanza solo per le gravide che abbiano un fattore di rischio per complicazioni dell'influenza, possibilmente prima della stagione influenzale, anche senza tenere alcun conto dello stadio della gravidanza. La vaccinazione antinfluenzale non è inoltre controindicata nella madre che allatta in quanto non mette a rischio la sua sicurezza e quella del bambino e l'allattamento non interferisce con la risposta immunitaria al vaccino.

Negli USA attualmente vengono consigliate in gravidanza due vaccinazioni, quella antitetanica e quella anti-influenza e, in particolari situazioni, l'antipneumococcica, l'antimeningococcica, l'antiepatite A e B e quella antipolio. L'American College of Obstetrics and Gynecology nelle recenti Linee Guida, vista la mancanza di effetti collaterali, consiglia tali vaccinazioni per prevenire danni alla madre, al feto e al neonato (45). La vaccinazione della madre in gravidanza protegge o riduce la gravità dell'infezione da virus influenzale e anticorpi contro il tetano e i virus influenzali sono stati trovati nel sangue del cordone ombelicale e a due mesi di vita (45).

L'efficacia del vaccino è tanto maggiore quanto il genoma del virus circolante si avvicina a quello del virus che è stato usato per preparare il vaccino. La protezione nei soggetti sani va dal 70 all'80% con una oscillazione fra il 50 e il 95% e sembra durare meno di un anno. Se negli anni successivi il virus influenzale nell'anno è uguale a quello precedente l'efficacia sembra prolungarsi per 1-3 anni.

L'efficacia non è stata valutata per i lattanti di meno di 6 mesi, per cui i vaccini oggi in commercio non sono utilizzabili prima di questa età. Qualora si voglia difendere dall'influenza un lattante di meno di 6 mesi, se la madre non è stata vaccinata, viene consigliata la vaccinazione antinfluenzale di tutti i componenti la famiglia.

Recenti studi hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale previene, sia pur in percentuali molto basse,

l'otite media acuta e favorisce un decorso meno grave delle altre infezioni virali in quanto verrebbe a mancare l'anergia legata all'infezione influenzale. Oltre ai vantaggi sulla popolazione adulta in quanto previene l'infezioni e le complicanze anche mortali, vanno aggiunti quelli relativi ad una minor spesa sanitaria e quelli legati ad un minore perdita di ore di lavoro da parte di chi deve assistere i bambini (36, 37, 46).

Per la vaccinazione antinfluenzale sono disponibili tre tipi di vaccini. I vaccini sub-virionici costituiti da particelle virali frammentate e purificate o split-virus vaccini che danno una immunizzazione nel 65% e un certo numero di reazioni avverse per la scarsa purezza dei prodotti. I vaccini contenenti soltanto gli antigeni di superficie emoagglutinina e neuroaminidasi che danno una simile copertura immunitaria ma meno effetti collaterali e i vaccini contenenti gli antigeni di superficie veicolati da su un liposoma che determinano una migliore risposta immunitaria superiore all'80% con minori effetti avversi.

I vaccini vanno somministrati per via intramuscolare ed è raccomandata l'inoculazione nel deltoide per tutti i soggetti di età superiore a 12 anni e nella faccia antero-laterale della coscia nei bambini e nei lattanti. Possono essere somministrati contemporaneamente ad altri vaccini, utilizzando sedi corporee e siringhe diverse.

EFFETTI COLLATERALI E COMPLICAZIONI DELLE VACCINAZIONI

- **Le reazioni locali** al vaccino sono abbastanza frequenti e banali ed hanno esito favorevole in 2-3 giorni.
- **Le reazioni locali non immunologiche** sono dovute spesso agli adiuvanti presenti in molti vaccini. Tali composti possono causare gonfiore e/o dolore.
- **Le reazioni locali immunologiche** originano soprattutto dall'iniezione di anatossina difterica o tetanica e sono dovute all'alto titolo di antitossine già presenti in circolo determinate da precedenti vaccinazioni. Possono essere:
 1. IMMEDIATE (R.I. di 1° tipo secondo Gell e Coombs): entro 30 minuti si hanno eritema, orticaria, pomfo, per reazione tra Ag e Ac Ig E specifici.
 2. RITARDATE (R.I. di 4° tipo): entro 48-72 ore si hanno eritema ed indurimento mediati da linfociti T stimolati soprattutto dalle anatossine.
 3. TIPO ARTHUS (R.I. di 3° tipo): precoci entro 6-24 ore e tardive dopo 5-7 giorni le quali comportano eritema ed edema fino alla necrosi, le prime per combinazione dell'Ag con Ac Ig G già presenti in circolo, le seconde sono dovute a combinazione di molecole di Ag ancora nella sede di iniezione con Ac nel frattempo formati ad opera dell'Ag sommi-

nistrato (21).

- **Le reazioni generali** insorgono entro 2-4 ore dall'iniezione e sono rappresentate soprattutto da febbre per azione di pirogeni contenuti nei vaccini e molto raramente da shock anafilattico. A tale scopo è bene tener sempre pronta una fiala di adrenalina 1:1000 quando si esegue la vaccinazione.

Sono frequenti pure anoressia, malessere generale e vomito.

Per i vaccini coltivati su fibroblasti di embrione di pollo (MRP, vaccino antinfluenzale) se il bambino ha avuto per le proteine del pollo manifestazioni allergiche non di tipo anafilattico e non soffre di asma cronico grave, può essere vaccinato in un comune ambulatorio, senza prendere alcuna precauzione, se non quella di avere a portata di mano la solita adrenalina. Non viene nemmeno consigliato di eseguire il prick test.

Se invece il bambino ha avuto per le proteine del pollo una vera manifestazione anafilattica o se è portatore di un asma cronico grave, si può ugualmente usare un vaccino coltivato su fibroblasti di embrione di pollo, ma la vaccinazione va eseguita in ambiente protetto. In casi particolarissimi non vi è una pertanto una controindicazione, ma sono necessarie delle cautele. Questo perché la quantità di antigene presente nel vaccino è inferiore a quella necessaria per innescare la reazione anafilattica (21, 26).

Va inoltre ricordato che la contemporanea somministrazione del vaccino esavalente ed anti-pneumococcico si accompagna, in un'elevata percentuale di soggetti, alla comparsa di effetti collaterali (soprattutto febbre) per cui le due somministrazioni vanno eseguite almeno a distanza di qualche settimana.

- **Le complicazioni**, che hanno una propria fisionomia clinica, possono invece lasciare reliquati. Ricordiamo l'encefalite post-vaccinica della vaccinazione anti-morbillo; la porpora trombocitopenica dopo vaccinazione anti-morbillo; le convulsioni e l'encefalopatia delle vaccinazioni anti-morbillo ed anti-pertosse; le complicanze neuroparalitiche da vaccino rabico ed anti-polio orale; l'artrite cronica dopo vaccinazione anti-rosolia. La percentuale delle complicazioni post-vacciniche nel bambino sano e normale è estremamente bassa, nondimeno bisogna tener conto delle precauzioni e controindicazioni generali.

Non sono invece a rischio di comparsa o di esacerbazione, dopo la somministrazione del vaccino antinfluenzale e di qualunque altro vaccino disponibile, le malattie autoimmuni.

E' noto invece che le malattie naturali possono svolgere

sia un effetto *trigger* sulla insorgenza di varie malattie autoimmuni sia una azione aggravante sul decorso delle stesse per cui è sempre valida l'indicazione alla vaccinazione (21, 47).

AVVERTENZE

Qualora nel ciclo vaccinale venga saltata qualche dose, va tenuto presente che, anche con intervalli superiori (un anno tra prima e seconda dose, e 5 anni tra seconda e terza), quello che conta è il numero complessivo di dosi per completare il ciclo primario (CDC). Pertanto le dosi somministrate devono essere conteggiate e fanno parte integrante del ciclo primario. In Italia per rischio di insorgenza di paralisi flaccida da retromutazione dei virus attenuati contenuti nel vaccino Sabin OPV con infezione poliomiolitica post-vaccinazione (VAPP:1 caso ogni circa 650.000 prime dosi), tale vaccino è stato ritirato dal commercio. Viene ancora utilizzato solo nelle regioni nelle quale vi siano ancora casi di polio paralitica (Africa Centrale, India).

In generale non vanno somministrati vaccini costituiti da virus vivi attenuati, in soggetti in terapia con corticosteroidi finché il trattamento non sia stato sospeso da almeno 1 mese.

Vanno invece vaccinati, sempre se la malattia viene ritenuta stabilizzata e d'accordo con i genitori ai quali va prospettato il danno secondario alla malattia infettiva che si può evitare con il vaccino, tutti i soggetti con patologia neurologica quali epilessia, spasticità per cerebropatia, amiotrofia spinale, corioretinite latente da toxoplasmosi. Va, infatti, ricordato che i danni determinati dalla infezione naturale sarebbero certamente maggiori.

Il vaccino conserva la sua efficacia se non è alterato da fattori fisici o chimici, di cui il più importante è la variazione di temperatura.

I vaccini più termosensibili quali quello morbilloso, anti-rosolia e antiparotite vanno conservati a 2-8°C; meningococcico, sono liofilizzati e vanno conservati a temperatura di -20°C. Non possono essere utilizzati dopo un anno dalla loro preparazione: va comunque controllata la scadenza e vanno iniettati subito dopo averli ricostituiti.

I vaccini di derivazione batterica inattivati sono relativamente più resistenti e vanno conservati in frigorifero a +4°C, ma non vanno mai congelati perché il congelamento potrebbe favorire la rottura dei legami tra le molecole di Ag e le micelle di supporto minerale.

Per la disinfezione cutanea non usare alcool ma etere senza strofinare e poi lasciar asciugare all'aria (21).

BIBLIOGRAFIA

1. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Milano: Masson Ed; 2002. p. 3-31.
2. Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Milano: Masson Ed; 2002. p. 37-132.
3. Rappuoli R. Conjugates and reverse vaccinology to eliminate bacterial meningitis. *Vaccine* 2001;19:2319-22.
4. Azzari O, Girasole A, Moriondo M, Vierucci A. Strategie di vaccinazione in Italia: il ruolo del pediatra. Atti 21° Congresso Nazionale di Antibiotico Terapia in Età Pediatrica. Milano. 2002. p.25-8.
5. André F. Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises. *Vaccine* 2003;21:593-5.
6. Vineis P. Il ruolo della medicina basata sull'evidenza. *Salute e Territorio* n. 117, 1999.
7. Caramia G. Vaccini e immunoglobuline di ultima generazione: Appropriati per coerenza clinica? Atti 20° Congresso "Incontro Pediatrico Ostia-Lido Roma" 2002. p.122-49.
8. Van Den Hof S, De Melker H, Berbers G, et al. Antibodies to Haemophilus influenzae serotype b in The Netherlands a few years after the introduction of routine vaccination. *Clin Infect Dis* 2001;32:2-8.
9. Breukels M, Jol-Van der Zude E, Van Tol M, Rukers G. Concentration and avidity of anti-Haemophilus influenzae type b (Hib) antibodies in serum samples obtained from patients for whom Hib vaccination failed. *Clin Infect Dis* 2002;24:191-7.
10. Scott Giebnik G. The prevention of pneumococcal disease in children. *N Engl J Med* 2001;345:177-83.
11. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald E, Tan TQ, et al. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:141-7.
12. McIntosh EDG, Booy R. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: what is the true burden and what is the potential for prevention using 7 valent pneumococcal conjugate vaccine? *Arch Dis Child* 2002;86:403-6.
13. Principi N, Esposito S. Efficacy of the heptavalent pneumococcal vaccine against meningitis, pneumonia and acute otitis media in pediatric age. Theoretical coverage offered by the heptavalent conjugate vaccine in Italy. *Ann Ig* 2002;14(6 Suppl 7):21-30.
14. Zangwill KM, Greenberg DP, Chiu CY, Mendelman P, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants. *Vaccine* 2003;21:1894-900.
15. Lamsey M, Andrews N, Kaczmarek E, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;357:195-6.
16. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002;51:717-22.
17. Vazquez M, LaRussa P, Gershon A, et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001;344:955-60.
18. Lau Y, Vessey S, Chan S, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Qka/Merck varicella vaccine and Varilrix in healthy children. *Vaccine* 2002;20:2942-9.
19. Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 2002;20:1113-25.
20. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomised trial. *JAMA* 1999;281:908-13.
21. Caramia G, Ruffini E. Infezioni e Farmacoterapia Pediatrica. Fidenza: Mattioli Editore 1999. p.267-307.
22. Neuzil KM, Griffin MR, Schaffner W. Influenza vaccine: issues and opportunities. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:123-41.
23. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:93-7.
24. Izurieta HS, et al. Influenza and rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
25. Neuzil KM, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med*

- 2000;342:225-31.
26. CDC- Recommendations of the ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 8 febbraio 2002.
 27. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1065-8.
 28. Neuzil KM, Thu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Inf Dis* 2002;185:147-52.
 29. Griffin MLR, Coffey CS, Neuzil KM, et al. Winter viruses: influenza and respiratory syncytial virus-related morbidity in chronic lung disease. *Arch Intern Med* 2002;162:1229-36.
 30. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/flu/weekly.htm> - 25 ottobre 2003
<http://www.pnlg.it/LG/004influenza/0-base.htm>
 31. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
 32. Chiu S, Tse C, Lau Y, Peiris M. Influenza A infection is an important cause of febrile seizures. *Pediatrics* 2001;108:e63.
 33. Principi N, Esposito S. Efficacia preventiva e vantaggi medici della vaccinazione antinfluenzale nel soggetto normale e in quello con patologia. *Atti 21° Congresso Nazionale di Antibiotico Terapia in Età Pediatrica. Milano 2002.* p.29-32.
 34. Smits A, Stalman W, Van Essen G, et al. Clinical effectiveness of conventional influenza vaccination in asthmatic children. *Epidemiol Infect* 2002;128:205-11.
 35. Esposito S, Marchisio P, Gasparini R, et al. Effectiveness of influenza vaccination of healthy children in reducing respiratory-related morbidity. 3rd Pediatric Infectious Disease International Meeting. Santiago, 21-28 November, 2002.
 36. McIntosh K, Lieu T. Is it time to give influenza vaccine to healthy infants? *N Engl J Med* 2000;342:275-6.
 37. Colombo C, Argiolas L, La Vecchia C, Negri E, et al. Influenza vaccine in healthy preschool children. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:157-62.
 38. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA* 1919;14:978-90.
 39. Freeman DW, Bamo A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172-5.
 40. Greenberg M, Jacobziner H, Pakter J, et al. Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza. New York City, 1957. *Am J Obstet Gynecol* 1958;76:897-902.
 41. Kort BA, Cefalo RC, Baker W. Fatal influenza A pneumonia in pregnancy. *Am J Perinatol* 1986;3:179-82.
 42. Mullooly SP, Barker WH, Noian TF. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep* 1986;101:205-11.
 43. Neuzil LCM, Reed GW, Mitchel Jr EF, Griffin MR. Influenza associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999;281:901-7.
 44. Hakoda S, Nakatani T. A pregnant woman with influenza A encephalopathy in whom influenza A/Hong Kong virus (H3) was isolated from cerebrospinal fluid. *Arch Intern Med* 2000;160:1041-5.
 45. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine* 2003;21:3460-4.
 46. Marchisio P, Claut L, Ghisalberti E, Lambertini L, et al. Vantaggi medici e socioeconomici della vaccinazione antinfluenzale nel bambino sano. *Atti 22° Congresso Nazionale di Antibiotico Terapia in Età Pediatrica 2003.* p.106-10.
 47. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003;362:93-4.

Corrispondenza: Prof. G. Caramia, Via Enrico Toti 1, 60123 Ancona,
Fax: 071 3589180, e-mail: caramiagn@libero.it, www.bambinoprogettosalute.it