



GIUSEPPE CARAMIA

www.bambinoprogettosalute.it

Laureato in Medicina e Chirurgia nell'Università di Padova (1958).

Specializzato in Pediatria (1961), in Malattie Infettive (1968), in Neuropsichiatria Infantile (1971), Medicina dello Sport (1988).

Libero Docente in Clinica Pediatrica (1964) e in Puericultura (1968).

E' autore di oltre 600 pubblicazioni di argomenti clinico-pediatrici e sperimentali.

E' autore del volume: "Terapia antinfettiva pediatrica", edito nel 1983 dalla Piccin e del volume "Infezioni e Farmaco Terapia Pediatrica" edito nel 1999 dalla Mattioli Editore.

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

VACCINI E IMMUNOGLOBULINE DI “ULTIMA GENERAZIONE”: APPROPRIATI PER COERENZA CLINICA E COSTI?

Introduzione

La possibilità di difendersi nei confronti di gravi malattie ritenute 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.

Le conoscenze in tale ambito sono lentamente progredite per molti secoli ed hanno ricevuto un notevole impulso dopo la dimostrazione di Jenner, alla fine del 1700, di poter indurre in un bambino l'immunità verso il vaiolo depositando sulla sua cute del materiale prelevato da pustole di una donna che, mungendo le mucche, si era ammalata del vaiolo delle mucche ed in seguito alla dimostrazione, circa un secolo dopo, di Emil von Behring che l'immunità nei confronti del tetano è dovuta alla comparsa nel sangue di un anticorpo antitetanico.

Cenni storici

Alcuni fanno risalire ad un documento cinese della dinastia Wang Tang del 976 a.C, la prima segnalazione di immunità in quanto viene riportato che se un individuo ha indossato una camicia di un malato di vaiolo è immune al vaiolo o lo contrae in maniera attenuata.

In epoca successiva, sempre da parte dei Cinesi, viene riportato che è possibile prevenire il vaiolo insufflando polvere di croste pustolose per via nasale, pratica che i Medici dell' Occidente definiscono più tardi "variolizzazione", e che, inducendo una forma attenuata di malattia, conferisce immunità al vaiolo nei soggetti sani, in particolare nei bambini.

Dalla letteratura greca invece si rileva che Tucidide (455-399 a.C.), primo vero storico greco che descrisse anche la terribile peste di Atene del 430 a.C., riporta come resistenti al tifo, anche in corso di una epidemia, quei soggetti che in precedenza avevano superato la malattia: erano così diventati resistenti ad una seconda infezione.

La pratica della "variolizzazione" viene però introdotta in Europa nel 1721 e subisce un notevole impulso per opera della nobildonna inglese Wortley Montagu che aveva contratto il vaiolo e ne era rimasta orribilmente deturpata. Però è solo nel 1796 che Edward Jenner (1), studente inglese della Facoltà di Medicina, compie una importante osservazione. Inoculando per scarificazione del materiale prelevato dalle pustole di una donna che lavorava in una fattoria e provocate dalla malattia benigna delle vacche ("cow pox") in un bambino di 8 anni, era riuscito a proteggerlo dal vaiolo umano che gli fu inoculato due mesi dopo.

Due anni più tardi Jenner pubblica i risultati delle sue osservazioni: aveva così inizio la diffusione di una pratica clinica che, dal termine utilizzato dallo stesso Jenner per indicare il suo esperimento, fu definita "vaccinazione" (1).

Nel 1799 il vaccino si diffonde in Europa e rapidamente inizia anche la diffusione oltre oceano sfruttando per il trasporto quella che potremmo chiamare "catena umana": in pratica si vaccinava un bambino al momento di salpare ad es. per il Sud America e successivamente ogni 4 gior-

ni se ne prelevava il pus per inocularlo in altri bambini.

Dopo quasi un secolo Pasteur, studiando prima l'infezione colerica nei polli e quindi il carbonchio nell'uomo, dimostra l'origine delle malattie infettive e prova che da esse ci si può proteggere iniettando germi attenuati cioè con una vaccinazione che determina una "malattia benigna ed una conseguente immunità attiva, solida e duratura".

Nel 1885 Pasteur pratica la prima vaccinazione antirabbica su di un bambino morso gravemente da un cane.

Nel 1884 Koch scopre il vibrione del colera e nel 1892 viene effettuato da Ferrane e Haffkine il tentativo di immunizzare contro il colera con bacilli vivi (2).

Nel 1846 Wright sperimenta sull'uomo il primo vaccino antitifico ucciso e nel 1915 Widal suggerisce l'impiego di un vaccino triplo che associa al bacillo del tifo, i bacilli del paratifo A e B (2).

Se la pratica chiamata poi da Jenner vaccinazione e rivolta a determinare una immunità attiva dell'organismo ha una storia molto remota, la immunizzazione passiva ha avuto inizio nel 1890 con la dimostrazione di Emil von Behring e Kitasato che l'immunità nei confronti del tetano è dovuta alla comparsa nel sangue di una antitossina che neutralizza la tossina elaborata dal *Clostridium tetani*. Questo riscontro da un lato ha dato il via alle ricerche di un vaccino antitetanico che verrà messo a punto qualche anno dopo e dall'altro ha permesso la produzione di un antisiero attivo contro la tossina difterica e quindi al primo possibile impiego delle immunoglobuline. Le ricerche in ambito vaccinale sono negli anni proseguite per cui vanno ricordati: il vaccino antitubercolare di Calmette e Guérin del 1921, il primo vaccino antipertosse nel 1923 mentre nel 1932 inizia la produzione del primo vaccino antivirale, quello contro la febbre gialla (2).

In ambito di immunità passiva invece solo nel 1946 Cohn mette a punto una metodica per la separazione delle varie frazioni proteiche e per la estrazione delle immunoglobuline dal plasma e nel 1952 Bruton sottolineò l'importanza delle immunoglobuline nel trattamento della agammaglobulinemia (3,4). Queste però potevano essere somministrate solo per via intramuscolare in piccole dosi sia perché molto dolorose nella sede dell'iniezione, sia per il pericolo di shock anafilattico.

Nel 1954 grazie alla possibilità di ottenere colture di virus su cellule di scimmia o di origine umana, Salk mette a punto il primo vaccino inattivo contro la poliomielite e nel 1957 Albert Bruce Sabin somministra per la prima volta un vaccino antipolio attenuato per via orale (5,6).

Seguono poi nel 1958 gli studi sui vaccini antivirali con ceppi vivi e attenuati: antimorbillo, antirosolia, antiparotite mentre nel 1962 Barandun propone, nei casi di deficit di immunità umorale, la somministrazione endovenosa delle immunoglobuline. La loro produzione però può essere realizzata solo nel 1970 quando il progresso tecnologico ha permesso la messa a punto di un prodotto che poteva essere somministrato per endovena e che, commercializzato nel 1980, da oltre venti anni è utilizzato con successo nei deficit primitivi di immunità umorale: l'ipo o l'agammaglobulinemia

Dal 1968 inizia lo studio di vaccini polisaccaridici che interessano nell'ordine: il meningococco (1968), il pneumococco (1978), l'*Haemophilus Influenzae* tipo b (1980) e la salmonella tifi (1984). Nel 1973 viene prodotto in Giappone il primo vaccino antivaricella (7), nel 1974 viene studiato in Inghilterra un vaccino vivo attenuato contro il citomegalovirus (8), nel 1976, cinque anni dopo essere stato brevettato negli USA, viene utilizzato il primo vaccino antiepatite B e, alla fine degli anni '70 inizia la sperimentazione di un vaccino contro il virus Epstein-Barr (9).

Per quanto riguarda l'immunità passiva, nel 1981 fu evidenziata per la prima volta l'utilità delle immunoglobuline nelle malattie autoimmuni e precisamente nella porpora trombocitopenica idiopatica, e successivamente tali preparati sono stati impiegati con successo nella Sclerosi Multipla dal 1982, nella Miastenia Grave dal 1984, nella polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) dal 1985, nella Sindrome di Guillain Barré dal 1988 (10-14).

Dalle due pietre miliari della storia dell'immunizzazione attiva e passiva rappresentate da



Edward Jenner ed Emil von Behring, sono derivate in maniera progressivamente esponenziale una moltitudine di ricerche. Alla fine del XX° secolo il vaccino contro il vaiolo ha permesso la eradicazione di tale malattia responsabile dell'8-20% di tutte le morti in parecchi paesi europei nel XVIII° secolo e altre malattie come la poliomielite e il morbillo sono prossime alla eradicazione. Grazie alle sempre più approfondite conoscenze dell'immunopatologia, delle malattie infettive e dell'intima struttura dei germi patogeni, oltre allo sviluppo delle biotecnologie, si sono aperte enormi possibilità terapeutiche ed attualmente si stima che ogni anno le vaccinazioni salvano la vita a tre milioni di bambini mentre altri due potrebbero essere salvati dal corretto uso dei vaccini oggi disponibili. Gli ultimi dieci-quindici anni infatti hanno visto entrare nell'uso o apparire all'orizzonte nuove brillanti possibilità di immunizzazione (15). Infine molti vaccini sono in fase avanzata di studio mentre si sta ampliando lo spazio per l'uso razionale delle immunoglobuline in varie condizioni patologiche.



BIBLIOGRAFIA

1. Jenner E.: *An inquiry into the causes and effects of the attenuated variol.* Sampson Low. London 1798.
2. Lepine P.: *Les vaccinations.* Presses Universitaires de France – Collection «Oue Sais-je» 1975.
3. Cohn E, Strong L, Hughes W et al.: *Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids.* J Am Chem Soc 1946; 68: 459-475.
4. Bruton O.: *Agammaglobulinemia.* Pediatrics 1952; 9: 722-28.
5. Salk J.E.: *Vaccination against paralytic polio. Performances and prospects* Amer. J. Publ. Health 1955, 45, 575.
6. Sabin A.B.: *Properties and behavior of orally poliovirus vaccine.* JAMA 1957; 164: 1216.
7. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y. et al.: *Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital.* Lancet 1974, 1, 1228.
8. Elek S.D, Stern H.: *Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero.* Lancet 1974; 1, 1.
9. Thorley-Lawson D.A.: *E.B.V. immunization.* Nature 1979; 281, 486-7.
10. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V. et al.: *High- dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic lb purpura in childhood.* Lancet 1981; 4: 1228-31.
11. Rothfelder U, Neu I, Pelka R.: *Therapie der Multiplen Sklerose mit Immunoglobulin G* Munch Med Wschr 1982;124: 48-54.
12. Fateh Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen G.: *High dose intra-venous gamma-globulin for myasthenia gravis.* Lancet 1984; 1: 848-49.
13. Vermeulen M., van der Mechè F, Speelan J, Weber A, Busch H.: *Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy.* J Neurol Sci 1985; 70: 317-26.
14. Kleyweg R, van der Mechè F. Meulstee, J.: *Treatment of GuillainBarrè syndrome with high-dose gammaglobuline.* Neurology 1988; 38: 1639-41
15. André F.: *Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises.* Vaccine 2003; 21:593-95



VACCINI ANTIBATTERICI

Vaccino anti Haemophilus Influenzae tipo b

Tale vaccino ha rappresentato la prima tappa verso la eliminazione di una delle più frequenti cause di meningite in età pediatrica. Infatti prima che fosse disponibile, l'H. influenzae negli USA era responsabile di 15 -20 mila casi di meningite all'anno, soprattutto fra i due mesi e i 5 anni , il tasso di mortalità oscillava fra il 5-10% e, nei sopravvissuti, le sequele neurologiche si verificavano nel 35 % dei pazienti. Oltre alla meningite, l'H. influenzae tipo b determina altre infezioni invasive, comprendenti artriti settiche, celluliti, epiglottidi, osteomieliti, otiti medie, pericarditi, polmoniti e setticemie. Sempre negli Stati Uniti, si verificavano approssimativamente 30.000 casi di malattie da H. influenzae all'anno.

Il picco di incidenza della malattia si ha fra 6 e 12 mesi di età, epoca in cui si hanno circa il 50% di tutti i casi che si verificano prima del 12 anno di età e circa il 75% delle malattie causate da H. influenzae tipo b si ha in bambini al di sotto dei 24 mesi di età.

Tale fenomeno sarebbe da imputare alla scomparsa di anticorpi battericidi acquisiti per via transplacentare mentre non son ancora comparsi quelli autoctoni, che conferiscono una certa protezione contro la meningite e dovuti sia alla esposizione naturale all' H. influenzae tipo b, sia ad organismi come l'E. coli che hanno antigeni capsulari che sono cross reattivi con l' H. influenzae (1). Una simile correlazione età-dipendente è stata dimostrata anche per la meningite causata da un altro patogeno capsulato ed invasivo, la Neisseria meningitidis (1).

L'incidenza della malattia è più alta nei bambini di alcuni gruppi etnici comprendenti negri, ispanici, eschimesi ed indigeni d'America, bambini piccoli che frequentano l'asilo, pazienti con asplenia o con sindromi da deficit anticorpale e bambini in condizioni socio-economiche scadenti (2). In seguito a numerosi studi è stato evidenziato che i polisaccaridi dell'Haemophilus influenzae tipo b potevano essere molto efficaci, fin dai 2-3 mesi di vita, legando il polisaccaride con l'anatossina tetanica, difterica o con una proteina della membrana esterna della Neisseria meningitidis (3). Quest'ultimo sembra dare una risposta immunogena già dopo la prima dose . Un primo vaccino è stato commercializzato in Italia nel 1995 e attualmente sono disponibili in commercio vari tipi di vaccini coniugati con l'anatossina tetanica, difterica o con una proteina della membrana esterna della Neisseria meningitidis. Il vaccino può essere singolo o in varie associazioni fino all'esavalente contenente gli antigeni di difterite, tetano, pertosse acellulare, antipolio inattivato, epatite B ed Haemophilus influenzae coniugato con il tossoide tetanico.

La necessità di un vaccino efficace per la prevenzione dell'infezione da Hib è stata anche stimolata dalla comparsa di resistenza del microrganismo alla terapia dapprima con ampicillina, che fino alla metà degli anni '70 era il farmaco di prima scelta, (4) e poi anche al cloramfenicolo (5). Dal 1988, anno in cui è stato introdotto in commercio il vaccino coniugato contro l'Hib negli USA, l'incidenza delle infezioni invasive da Hib è crollata nei lattanti e nei bambini più piccoli a livelli del 5% in confronto all'era prevaccinica e attualmente tale patologia si riscontra solo nei bambini non vaccinati o in quelli che non hanno completato la vaccinazione (6). Altrettanto dicasi per alcune gravi patologie come ad esempio l'epiglottite acuta che è drasticamente diminuita non solo nei gruppi di età più giovane ma anche in quelli di età più avanzata, a testimonianza di una riduzione della circolazione dell'Hib (7). Tale evento evidenzia come i vaccini coniugati riducendo la colonizzazione orofaringea dell'Hib (8) ne riducono la circolazione con conseguente vantaggio anche per i bambini non vaccinati.

Lo schema di vaccinazione consigliato è quello a 2, 4 e 6 mesi per il vaccino HbOC e PRP-T (poliribosilribitolfosfato coniugato con il tossoide tetanico), con una dose di richiamo a 12-15 mesi dato che il livello di anticorpi tende gradualmente a discendere. Con tale dose il 75% dei bambini regolarmente vaccinati ha livelli anticorpali superiori a i microg/mL da 3 a 5 anni dopo la serie primaria di HbOC o di PRP-T (9) per cui eventuali casi di meningite da Hib vanno imputati



tati non tanto ad un effetto negativo post-vaccinazione, quanto al fatto che sono necessarie 1 o 2 settimane per la comparsa degli anticorpi a livelli protettivi o alla ridotta concentrazione di IgG2 del primo anno di vita o ad una immunodeficienza (10).

Da indagini condotte sul rapporto costo-beneficio per la vaccinazione contro l'Hib, tutte hanno concluso a favore della vaccinazione nelle aree in cui l'incidenza delle malattie invasive da Hib sia sufficientemente elevata (11).

Dalle Tab. 1 e 2 risulta evidente che in Italia il numero totale delle meningiti non è elevato oscillando fra l'1 e il 2 ‰mila abitanti con una certa tendenza al calo soprattutto dopo il 1998, che, a nostro modesto avviso e nonostante i numeri non elevati, andrebbe imputato alla introduzione e diffusione della Vaccinazione anti H. influenzae tipo b.

Vaccino antimeningococcico

Il Meningococco (*Neisseria meningitidis*), batterio Gram negativo classificato in cinque sierogruppi patogeni maggiori (A, B, C, Y, and W135) in base alla composizione dei diversi polysaccharidi capsulari, è, nonostante la disponibilità di antibiotici efficaci, responsabile di gravi meningiti e sepsi altamente mortali (12). L'incidenza annuale della patologia da meningococco varia da 0.5 a 10 per 100,000 abitanti fino a valori superiori a 400 per 100,000 durante in periodi epidemici (13). La malattia è fatale nel 5-15% dei casi e lascia sequele neurologiche nel 25% (14,15).

In Europa l'incidenza media della meningite da meningococco è pari all'1,7 casi ogni 100.000 abitanti anche se vengono riportate oscillazioni fra lo 0,05 della Romania e il 9,8 in Irlanda. In Italia invece è pari allo 0,3-0,6 casi ogni 100.000 abitanti (Tab. 1 e 2) con una letalità pari al 13%. I soggetti più colpiti, 30% dei casi, ha una età inferiore a cinque anni ma la patologia è frequente anche fra i 15-19 (16-18).

Il meningococco è estremamente labile nell'ambiente esterno: questo però non spiega il numero di casi di malattia molto piccolo rispetto al consistente numero di portatori sani del batterio nel nasofaringe della popolazione generale: non sono inoltre completamente noti i fattori che scatenano la malattia conclamata. Il sovraffollamento, la promiscuità e gli ambienti chiusi facilitano la trasmissione dell'infezione che avviene per via aerea: è stata inoltre osservata una forte stagionalità invernale meningococcica, soprattutto in seguito alle epidemie stagionali di influenza. Per tali motivi le reclute al servizio di leva in Italia vengono vaccinate.

Mentre negli USA il sierogruppo B è responsabile del 32% delle malattie meningococciche (13,14) in Europa i sierogruppi B e C sono responsabili del 95% dei casi con una predominanza del gruppo B come avviene anche in Italia. Il gruppo C è stato identificato nel 44% dei pazienti e il gruppo A nel 2% ma vi sono ampie oscillazioni ogni anno come risulta dai primi dati italiani del 2003 che evidenziano fino al 30 Gennaio 19 casi di meningite da gruppo B e 13 da gruppo C. Sembra comunque che al momento non sia giustificato l'utilizzo del vaccino esteso in tutta Italia per la meningite da meningococco di gruppo C.

Vanno però vaccinati tutti i bambini che frequentano asili nido, scuole materne o altre comunità nelle aree nelle quali il rischio di malattia meningococcica è elevato; tutti i soggetti che vivono o partono per aree nelle quali la malattia meningococcica, e in particolare la meningite, sono endemiche, con una incidenza superiore ai 10 casi/100.000 nel corso di tre mesi (19); soggetti con asplenia anatomica o funzionale (talassemia, drepanocitosi, Gaucher ecc.); soggetti con deficit di fattori del complemento (che vanno incontro a frequenti ricadute e a forme croniche); soggetti che sono stati esposti al contagio (conviventi o compagni di asilo nido, di scuola materna o di scuola dell'obbligo): in questi la vaccinazione antimeningococcica deve essere presa in considerazione come risorsa complementare. le reclute al momento dell'arruolamento.

La vaccinazione non deve mai sostituire la profilassi con chemioterapici, ma può servire per ridurre i casi secondari tenendo sempre presente la crescente antibiotico-resistenza già riscon-



trata in gran parte dei Paesi europei anche se per il momento assente in Italia.

I vaccini sviluppati dall'inizio degli anni 1960 contro quattro dei cinque sierogruppi patogeni (A, C, Y, and W135) e costituiti da antigeni polisaccaridici purificati si sono dimostrati efficaci nell'adulto ma del tutto inefficaci nella prima infanzia, epoca in cui la patologia da meningococco è particolarmente frequente e grave. Per tale motivo sono stati messi a punto dei vaccini di seconda generazione "coniugati" che si sono dimostrati efficaci anche nella più giovane età (15,18). Recentemente è stato commercializzato in Italia un vaccino coniugato per la meningite da gruppo C, che è altamente immunogenico fin dai primi mesi di vita e che, utilizzato in campagne di prevenzione in alcuni paesi europei, come ad esempio in Inghilterra dove è stato introdotto nel calendario vaccinale dal Novembre 1999, ha determinato un drammatico calo nell'epidemiologia del sierogruppo di tipo C, con una riduzione, nel periodo 1999-2001, dei casi previsti dell'86,7% e delle morti da 67 a 5 nei soggetti sotto i 20 anni (20).

Non è invece ancora disponibile un vaccino efficace contro le infezioni da tipo B, che nel nostro Paese sono la maggioranza, in quanto di difficile realizzazione perché il suo polisaccaride, simile alla struttura dell'organismo umano, ha uno scarso potere immunogeno e può favorire lo sviluppo di autoanticorpi. Forse l'obiettivo sarà di più facile realizzazione in seguito alla recente sequenza del suo genoma (18,21).

Vaccino antipneumococcico

Il pneumococco, di cui si conoscono 90 sierotipi identificati in base alle diverse caratteristiche del polisaccaride capsulare, è un normale residente del nasofaringe. Quando supera i meccanismi di difesa locale da luogo a infezioni localizzate delle vie respiratorie quali otite, faringite, sinusite, laringotracheobronchite ma può anche essere un patogeno invasivo dando luogo a polmonite batteriemia, sepsi, artriti, osteomieliti, meningite. Più dell'80% delle infezioni da *pneumococco* sono però sostenute da 12 sierogruppi 1, 3, 4, 5, 6, 7,8, 9, 14, 18,19, 23 e, al di sotto dei 6 anni d'età, da sei sierogruppi 4, 6,9,14, 18,19,23. Il pneumococco è il più frequente patogeno responsabile in età pediatrica di batteriemia o sepsi, (70% dei casi) (22-24)

L'incidenza complessiva delle malattie invasive da PNC varia nella popolazione generale tra 6,6/100.000 (25) e 18/100.000. Rispetto all'Europa, nei paesi del Nord America e soprattutto nei bambini e nei soggetti americani di razza Asiatica, Indiana, Eschimese, è molto più elevata (26) raggiungendo il 23,2/100.000 con picco massimo di 166,9/100 nei bambini di età inferiore a due anni (27).

In Europa la massima incidenza è stata riportata in Spagna sotto i due anni (59,6/100.000) (28) con una elevata frequenza della meningite che può raggiungere valori pari a 56,2/100.000 nei bambini sotto l'anno. In Italia i dati disponibili evidenziano un'incidenza media di meningite nel periodo 1994-1999 tra le più basse d'Europa pari a 0,5 per 100.000 abitanti e anche nel nostro paese l'incidenza è più alta nei soggetti con età inferiore ad un anno (pari a 1,1/100.000) e nei soggetti con età maggiore a 64 anni (27).

Gli sforzi verso la prevenzione con la vaccinazione sono aumentati per l'emergere, sempre più frequentemente, di ceppi penicillino-resistenti o resistenti a più antibiotici.

Sono stati così messi a punto due tipi di vaccini :

- **vaccino polisaccaridico non coniugato:** contiene i polisaccaridi dei 23 sierotipi più frequentemente in causa e che coprono il 100% dei casi di batteriemia e meningite e l'85% delle otiti medie acute. Come tutti gli antigeni polisaccaridici presenti anche nell'*Haemophilus influenzae* tipo b, nel *Meningococco*, nello *Streptococco* Beta emolitico B e nella *Salmonella Typhi*, attivano le cellule B, ma non interagiscono con le cellule T. Per tale motivo sono poco immunogeni sotto i 2-3 anni e anche successivamente, non inducendo una adeguata memoria immunologica e si devono effettuare richiami ogni 3-6 anni (3,).

L'efficacia della vaccinazione valutata sulle forme invasive oscilla in vari studi fra il 56 e l'80%



(29) mentre la protezione contro polmoniti o otiti non è stata completamente dimostrata. Lo stato di portatore non sembra essere influenzato dalla vaccinazione come avviene con i altri vaccini polisaccaridici non coniugati.

Nonostante ciò è comunemente indicato, oltre i due anni di età, per la risposta ottimale in oltre l'80% dei soggetti vaccinati (3), nelle categorie a rischio quali: soggetti affetti da asplenia organica o funzionale, patologia neoplastica, patologia da errori metabolici, diabete mellito, patologie croniche cardiache, polmonari, epatiche, renali o in dialisi o che sono stati sottoposti a trapianto di rene o midollo osseo o cuore,, immunodeficienza sia congenita che acquisita (infezione da HIV) nei quali però bisognerà valutare la reale efficacia protettiva, anziani di età superiore a 65 anni. Dopo 2-3 settimane dalla vaccinazione, nel vaccinato si sviluppano anticorpi specifici, ma la risposta non è però uguale per tutti i 23 polisaccaridi (3).

Il vaccino polisaccaridico è comunque sicuro e ben tollerato e gli effetti collaterali sono per lo più locali, limitati al sito dell' iniezione mentre gli effetti sistemici come febbre elevata (> 39°C) sono rari .

- **vaccino coniugato eptavalente:** contiene i polisaccaridi di 7 ceppi ognuno dei quali coniugato ad un carrier rappresentato dal CRM-197, cioè ad una anatossina difterica modificata in quanto questa coniugazione permette di attivare anche le cellule T e renderlo immunogeno anche nei bambini dal 2° mese di vita .

Ha evidenziato un'ottima produzione di anticorpi specifici anche in bambini di 2 mesi di età, una memoria di lunga durata e la capacità, anche dopo la scomparsa degli anticorpi, di dar luogo ad un rapido effetto *booster* con una nuova dose di vaccino (3,30).

I sette sierotipi del vaccino e quelli cross-reattivi con essi, sono quelli responsabili dell'86% delle batteriemie, dell'83% delle meningiti e del 65% delle otiti medie acute (OMA) nei bambini di età inferiore a 6 anni nel Nord America ed in Europa .

Tutto ciò ha dato luogo nel Nord America ad una vaccinazione di massa delle popolazioni più suscettibili: tutti i bambini di età inferiore a 2 anni e nei bambini fino a 5 anni se frequentano comunità (asilo o scuola materna).

I risultati ottenuti in seguito all'uso del vaccino hanno evidenziato:

- prevenzione delle malattie invasive: l'efficacia protettiva in bambini vaccinati seguendo il protocollo completo (Tab.1-2) è risultata pari al 97,4%, protezione che si manifesta nel 85,7% già in bambini che hanno ricevuto solo 1 o 2 dosi di vaccino (31).

- prevenzione delle polmoniti pneumococciche: secondo alcuni studiosi, l'efficacia protettiva della vaccinazione contro una polmonite qualunque, risulta pari all'11,4%, sale al 33% negli episodi clinici confermati dalla radiografia e raggiunge il 73,1% contro le forme di polmonite con infiltrato superiore a 2 cm .

- prevenzione dell'otite media acuta: studi, controllati e randomizzati con il vaccino PncCRM, hanno evidenziato una efficacia per i ceppi contenuti nel vaccino, pari al 57%, che scende ovviamente al 34% per tutte le otiti da pneumococco e al 6% di tutte le otiti medie acute, senza tener conto dell'eziologia (32). I risultati sembrano modesti ma va tenuto presente che l'otite media acuta pneumococcica, molto frequente in età pediatrica nei primi 2-3 anni di vita, ha una evoluzione favorevole solo nel 15% dei casi senza terapia antibiotica e può presentare gravi complicazioni.

In tutti i casi l'efficacia minore si ha per il sierotipo 19F uno dei più frequenti patogeni nelle otiti medie acute.

Da quanto su riportato, vi sono pertanto fondati motivi per ritenere che il vaccino eptavalente è altamente efficace nelle forme invasive; offre protezione anche nei confronti di alcuni sierotipi non contenuti nel vaccino; ha un effetto positivo, statisticamente significativo anche nelle polmoniti e nelle otiti medie acute, sia pure a valori nettamente più bassi vista anche la difficoltà d'individuare le forme strettamente legate allo pneumococco che rappresentiamo solo del 25-50% dei casi (33). Va inoltre segnalato che la riduzione limitata del numero delle OMA si accompagna ad una maggiore riduzione delle otiti ricorrenti. Si ha così un risparmio consistente di farmaci,



di giornate lavorative perse dai genitori, di giornate di scuola perse dai bambini malati ed è lo strumento più valido di prevenzione delle OMA ricorrenti. Infine il minor consumo di antibiotici potrebbe contribuire a ridurre l'antibiotico-resistenza dello pneumococco che, segnalata per la prima volta nel 1967 e aumentata in maniera esponenziale negli ultimi due decenni, in parecchie nazioni (Sud Africa, USA, Corea, Giappone, Vietnam e in Europa Spagna, Francia, Ungheria, Grecia) rappresenta un grave problema di farmacoterapia (34).

Va inoltre rilevato che con i vaccini coniugati si può ridurre lo stato di portatore naso-faringeo dei sierotipi inclusi nel vaccino anche se penicillino resistenti mentre aumenta lo stato di portatore per sierotipi non contenuti nel vaccino dando luogo a quello che alcuni chiamano fenomeno del "rimpiazzo" dei patogeni con germi non patogeni.

Tale concetto di sostituzione o "rimpiazzo" è accettato solo da alcuni mentre altri ritengono che la vaccinazione eliminando alcuni ceppi permette la crescita di quelli "non vaccinali" inducendo così un fenomeno di "smascheramento", di ceppi non vaccinali, rimasti gli unici residenti dell'orofaringe. Tutto ciò fa ipotizzare che si possa verificare una riduzione della diffusione dei sierotipi più comunemente associati a malattia e all'antibiotico-resistenza non solo nei vaccinati ma anche nei non vaccinati dato che eliminando lo stato di portatore e riducendo la circolazione dei germi patogeni, si ottiene un effetto protettivo anche nei non vaccinati (35).

L'effetto del vaccino coniugato si è dimostrato più evidente nei bambini vaccinati entro i primi due anni di vita (36).

In Italia in considerazione dei valori molto bassi riportati nelle Tab. 1 e 2 e a causa del costo elevato del ciclo vaccinale, la vaccinazione viene offerta ai bambini di età inferiore a 5 anni solo se presentano situazioni a rischio quali anemia falciforme, talassemia, asplenia funzionale e anatomica, broncopneumopatie croniche, esclusa l'asma, condizioni associate a immunodepressione, diabete mellito, insufficienza renale e sindrome nefrosica, infezione da HIV, immunodeficienze congenite, malattie cardiovascolari croniche ed altre malattie che esponano ad elevato rischio di patologia invasiva da pneumococco

Non si ritiene per il momento, giustificata l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione a tutti i bambini di età inferiore a 24 mesi anche se frequentano l'asilo nido. Quest'ultimo aspetto contraddistingue sostanzialmente il comportamento vaccinale in Italia rispetto agli USA.

La messa a punto del vaccino coniugato antipneumococcico rappresenta pertanto un importante contributo nella prevenzione delle patologie da pneumococco.

Costi

I Vaccini contro i tre più importanti agenti eziologici batterici responsabili delle patologie citate ed in particolare della meningite con un alto indice di mortalità e di sequele neurologiche hanno un costo che varia per ogni dose, fra i 24.79 Euro per l'Hemofilo (Vaxem Hib), i 28.92 per il Pneumococco polisaccaridico, i 57.50 per il Meningococco C (Menjugate) e gli 86.23 per il Pneumococco eptavalente (Prevenar).

La sanità pubblica a livello nazionale, vista la frequenza limitata e i costi elevati per le tre dosi necessarie sotto il primo anno di vita onde ottenere una immunizzazione efficace quando maggiore è il rischio di malattia e più gravi gli esiti, non ritiene opportuno offrire la vaccinazione gratuita a tutti.

Il monitoraggio continuo della frequenza delle meningiti permette però già ora di far intervenire le regioni per una vaccinazione di massa al primo apparire di una eventuale epidemia.

E' auspicabile inoltre che una riduzione dei costi dei vari prodotti e soprattutto la loro associazione in una unica confezione oltre a ridurre il numero delle iniezioni e quindi la compliance permetta con un'unica iniezione di prevenire le patologie secondarie a tre patogeni molto temuti nella prima infanzia.



Tab. 1. - Frequenza delle Meningiti negli anni

Anni		Agenti Patogeni						a	ni	Totale
		S	P	M	H	T	L			
Totale	1994	27	108	164	86	31	27	28	141	612
Totale	1995	34	180	200	118	44	25	47	178	178
Totale	1996	32	180	169	126	42	36	43	194	822
Totale	1997	23	231	182	100	23	50	52	193	854
Totale	1998	31	250	154	96	32	33	57	174	827
Totale	1999	30	309	275	85	52	36	66	211	1064
Totale	2000	25	234	242	51	21	27	60	184	844
Totale	2001	23	230	195	51	7	31	53	163	753
Totale	2002	19	148	170	20	6	20	35	103	521

S.: Streptococco Agalat. ; P.: Pneumococco; M.: Meningococco; H.: Haemophilus Inf.tipo b;
T.: Micobacterium Tuberculosis; L.: Listeria; a.: altri batteri; ni.: patogeni non identificati

Tab. 2 - Anno 2002: Casi di Meningite segnalati e suddivisi per Regione

Regioni	Agenti Patogeni						a	ni	Totale
	S	P	M	H	T	L			
ABRUZZO	0	0	3	0	0	0	0	0	3
BASILICATA	0	1	0	0	0	0	0	0	1
CALABRIA	0	1	1	0	3	0	0	0	5
CAMPANIA	3	11	10	2	0	2	1	1	30
EMILIAROMAGNA	1	16	17	3	0	1	3	7	48
FRIULIVENEZIAGIULIA	0	8	2	1	0	1	1	2	15
LAZIO	0	2	10	2	0	0	0	0	14
LIGURIA	0	3	4	1	0	0	0	4	12
LOMBARDIA	5	29	32	3	0	6	9	15	99
MARCHE	2	3	5	0	0	0	1	1	12
MOLISE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PIEMONTE	1	21	17	2	0	0	6	33	80
PUGLIA	3	6	8	2	2	1	0	5	27
SARDEGNA	0	3	3	0	0	0	0	1	7
SICILIA	1	5	3	3	0	0	1	6	19
TOSCANA	1	15	19	0	1	0	3	11	50
P.A.BOLZANO	0	5	9	0	0	0	1	4	19
P.A. TRENTO	0	3	3	0	0	4	1	4	15
UMBRIA	0	0	0	0	0	1	1	0	2
VALD'AOSTA	0	0	1	0	0	0	0	0	1
VENETO	2	16	20	1	0	4	7	9	59
Totale	19	148	170	20	6	20	35	103	521

S.: Streptococco Agalat. ; P.: Pneumococco; M.: Meningococco; H.: Haemophilus Inf.tipo b;
T.: Micobacterium Tuberculosis; L.: Listeria; a.: altri batteri; ni.: patogeni non identificati.

- Dati non definitivi, aggiornati al 17 gennaio 2003

VACCINI ANTIVIRALI

Vaccino antivaricella

Il virus della varicella (VZV o HHV3) appartiene alla numerosa famiglia degli Herpes virus ed è responsabile di due tipiche malattie: la varicella affezione caratteristica fino a non molti anni fa dell'età pediatrica e dell'Herpes Zoster tipica dell'adulto. Prima che il vaccino antivaricella fosse disponibile, più del 90% dei soggetti andava incontro ad un'infezione da varicella entro i 14 anni di vita: in pratica, ogni anno si verificava un numero di casi di infezione pressoché sovrapponibile al numero di nuovi nati.

Il primo vaccino attenuato per la varicella è stato preparato in Giappone da Takahashi all'inizio degli anni 70 con lo scopo di proteggere i bambini immunocompromessi in particolare i soggetti in terapia antineoplastica dalle possibili complicanze associate alla malattia che sono, in ordine di frequenza, le superinfezioni cutanee batteriche, l'encefalite, la polmonite, l'artrite, la glomerulonefrite, la neutropenia, la trombocitopenia, la porpora fulminante e la sindrome congenita da varicella e che hanno una mortalità del 15-20%(37,38) .

Tali complicanze sono relativamente più frequenti anche nei soggetti sani della tarda adolescenza e adulti, in particolare negli ultimi anni, che con una frequenza molto più elevata devono ricorrere all'ospedalizzazione (39).

Il vaccino vivo ed attenuato registrato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel marzo 1995 è stato raccomandato dalle maggiori società Scientifiche degli Stati Uniti (ACIP, AAP, AAFP) e viene usato diffusamente nella popolazione pediatrica di età superiore ai 12 mesi, adolescenti compresi. Del tutto recentemente è stato evidenziato il vaccino può essere somministrato anche contemporaneamente, purché in sedi diverse, al vaccino per morbillo, rosolia e parotite e che il rischio di malattia è minore nei vaccinati dopo il 14 mese (40,41). Tale prassi dà un'immunità nell'95% dei casi fra 12 mesi e 12 anni: in ragazzi più grandi ed adulti la sierconversione avviene nel 75% dei soggetti dopo la prima dose per cui sono necessarie due dosi a distanza di un mese. Se i soggetti vaccinati sviluppano la malattia, questa ha un decorso clinico benigno (in media, non più di 35 lesioni cutanee) (42).

I titoli anticorpali persistono elevati e protettivi per almeno 7 anni (40). Non è chiaro, tuttavia, se questa situazione derivi dal reale effetto del vaccino o sia solo la conseguenza di eventuali richiami naturali, dovuti alla persistente circolazione del VZV.

Il vaccino somministrato a bambini suscettibili che sono stati a contatto per 3 giorni col virus VZV, previene la malattia o la attenua (43-45).

L'85% dei bambini leucemici che siano in remissione da almeno un anno e la cui conta linfocitaria periferica sia superiore a $700/\text{mm}^3$ se vaccinati con due dosi sono protetti. Tale percentuale sale al 95% dopo la seconda dose a distanza di 3 mesi e perdura nel tempo (46). Per ridurre al minimo le possibili reazioni secondarie da vaccino, la terapia antitumorale viene interrotta una settimana prima ed una settimana dopo la vaccinazione e gli steroidi vengono sospesi per una ulteriore settimana (47,48). Il vaccino provoca in circa il 50% dei bambini leucemici vaccinati un rash maculopapulare di varia intensità, talvolta accompagnato da febbre, solitamente a distanza di un mese dalla prima dose. Può capitare che i bambini che non abbiano fatto sierconversione dopo la prima dose di vaccino presentino una eruzione dopo la seconda dose: in tali casi come in tutte le forme di varicella può essere utile la terapia con Aciclovir anche a dosi elevate che però risulta veramente efficace solo se usato per endovena (49).

E' possibile che il virus vaccinico si diffonda dal vaccinato ad altri soggetti, specialmente tra soggetti immunocompromessi. Trattandosi però di virus attenuato, le conseguenze non sono gravi. L'uso del vaccino non consente certo la completa eliminazione della malattia nei reparti ospedalieri, ma certo consente una sua riduzione.



Recenti studi hanno permesso un'attenta analisi costo-benefici di un'eventuale vaccinazione di massa. E' stato così evidenziato che il costo dei vaccini viene largamente recuperato risparmiando le spese sanitarie per i soggetti che annualmente contraggono la malattia o vanno incontro a complicanze (49).

Poiché attualmente non esistono tests né semplici, né economici, né sensibili, atti a valutarne l'immunogenicità potrà succedere che vengano vaccinati molti soggetti senza accertamento sierologico preliminare. Se così fosse si rischia di immunizzare soggetti in realtà già immuni, il che non comporta nessun pericolo per l'uomo, anche se è un costo economico.

La sicurezza, la tollerabilità e la immunogenicità del vaccino Oka/Merck (varivax) sono eccellenti anche nelle donne che non sapevano di essere in gravidanza (50) mentre meno immunogeno sarebbe il varilrix (51) che però può essere conservato in un frigo normale. Gli effetti indesiderati sono limitati alle reazioni locali (20% dei vaccinati), alla febbre (modesta e presente nel 15%) e alla possibile comparsa di lesioni tipo varicella in sede di iniezione (5%) o generalizzate (il 3% di quel 5%). Lo zoster dopo la vaccinazione è anch'esso eccezionale, senza dubbio inferiore a quello che compare dopo infezione primaria da virus selvaggio (13 casi su 100.000 contro 110 su 100.000).

Negli Stati Uniti per i noti vantaggi economici e di salute pubblica è stata iniziata una vaccinazione di massa da sette anni con ottimi risultati nella prevenzione della malattia evidenziata dal calo dei casi di malattia e pertanto si ritiene anche nella circolazione virale.

In Italia non è stata presa una decisione in merito anche se alcuni dati convergono sulla opportunità di vaccinare per il momento solo gli adolescenti suscettibili in attesa che sia disponibile un vaccino combinato morbillo-rosolia-parotite-varicella da somministrare a 12-15 mesi. Se però la sua introduzione fosse relativamente graduale, la protezione indotta solo in una parte della popolazione pediatrica finirebbe per creare, in presenza di VZV comunque circolante, sacche di soggetti suscettibili di età superiore alla media, che potrebbero favorire lo sviluppo di piccole epidemie proprio in età adolescenziale o adulta epoca in cui è maggiore il rischio di forme gravi e complicate. Tale rischio in base a simulazioni matematiche potrebbe essere reale se la copertura vaccinale raggiunta dovesse essere bassa mentre se fosse buona pur avendo uno spostamento della malattia verso l'età adulta, si ridurrebbero comunque l'incidenza e la morbilità da varicella (52).

Inoltre la parziale riduzione della circolazione virale indotta dal vaccino porterebbe ad una più bassa frequenza di stimoli spontanei, rendendo, quindi, meno protetti sia i soggetti che non avessero risposto in modo completo alla vaccinazione, sia quelli con immunità naturale da pregressa infezione da virus selvaggio.

Ciò nonostante e come evidenziato da alcuni Autori il vantaggio economico della vaccinazione sarebbe comunque ingente, perché i casi di infezione sarebbero numericamente molto ridotti con riduzione della mortalità e della morbilità crescenti con l'aumentare della copertura vaccinale (53).

Oltre ai dati su riportati, vi sono fondati motivi per ritenere che la diffusione del vaccino anche in Italia dovrebbe essere favorita, perché non si devono valutare solo i benefici medici della prevenzione, ma i vantaggi sociali, i costi indiretti e quelli non quantificabili.

Vaccino antinfluenza

Il virus dell'influenza è stato isolato per la prima volta da Smith nel 1933. Attualmente i virus responsabili della influenza appartengono alla famiglia degli Ortomixovirus e si riconoscono un tipo A, un tipo B e un tipo C. Il Virus A infetta facilmente uccelli marini, suini, cavalli, polli, tacchini mentre i virus B e C hanno come unico serbatoio l'uomo e il tipo C da malattia solo di rado. Gli aspetti più importanti del virus dell'influenza, in particolare del tipo A responsabile delle pandemie d'influenza, sono le frequenti modificazioni a carico dei suoi antigeni di superficie H (o emoagglutinina, più frequente) ed N (o neuroaminidasi, più rara). Tali modificazioni coinvolgono



la catena degli aminoacidi ma permettono comunque di riconoscere i recettori cellulari e quindi di determinare la penetrazione la crescita e la liberazione del virus nella e dalla cellula. Viene così favorita la diffusione da persona a persona, perché verso di loro è meno frequente la presenza di anticorpi (3, 54).

Proprio il fenomeno della variazione antigenica e il diffondersi di varianti (sottotipi), che spiega perché ancor oggi l'influenza sia causa di epidemie annuali e di pandemie (ogni 10 anni circa) impone, quando si preparano vaccini da introdurre in commercio nell'anno successivo, la necessità di tener conto delle eventuali variazioni molecolari dell'emoagglutinina e della neuroaminidasi cosa non proprio facile.

Nel corso di un'epidemia i primi ad essere colpiti sono i bambini che introducono il virus influenzale nelle famiglie, per cui in breve iniziano ad ammalarsi anche gli adulti. Globalmente il 10-20% della popolazione presenta un attacco d'influenza, ma in alcune classi di età suscettibili (bambini in età dell'asilo e della scuola) si possono avere anche percentuali del 40-50%. Ne consegue un elevato numero di assenze dalle scuole e dai luoghi di lavoro e un aumento del numero delle morti. Solo pochi anni fa si stimava che in Italia l'influenza come la terza causa di morte per patologia infettiva, preceduta dall'AIDS e dalla tubercolosi (3,54,55).

In ambito pediatrico la vaccinazione antinfluenzale, da somministrare in due dosi a distanza di almeno quattro settimane nei soggetti mai vaccinati, è consigliata solo in bambini a rischio con broncopneumopatie croniche, asma incluso, cardiopatie emodinamicamente significative, deficit immunitari congeniti ed acquisiti, malattie renali croniche, malattie metaboliche croniche, emoglobinopatie e patologie che richiedono terapia a lungo termine con aspirina (55,56).

L'importanza della vaccinazione in queste categorie di soggetti è avvalorata dal fatto che, in periodo epidemico, aumentano notevolmente i ricoveri ospedalieri e le morti di tali bambini rispetto ai pazienti senza patologie di base della stessa età. Inoltre tutte le indagini volte a valutare gli effetti della vaccinazione nei soggetti a rischio, in particolare nei soggetti asmatici, hanno evidenziato che la vaccinazione si associa sistematicamente ad una consistente riduzione della patologia respiratoria, con minori necessità di assistenza e consumo di farmaci (57-62).

Inoltre vi sono fondati motivi per ritenere che la vaccinazione antinfluenzale possa essere utile anche in patologiche di minore impegno clinico ma, comunque, importanti quali l'otite media acuta ricorrente (OMAR), le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) ed anche nei bambini sani dei primi due anni di vita che presentano un rischio di complicanze da influenza simile a quello dei soggetti a rischio più grandi e degli adulti di età superiore ai 64 anni (55-62).

Infine per le ricadute sociali e familiari, consumo di farmaci e danni alle attività lavorative, la vaccinazione andrebbe estesa a tutti i bambini, indipendentemente dall'età e dalla esistenza di patologie di base (63-65)

I vaccini in commercio in Italia sono quelli inattivati e cambiano da un anno all'altro secondo le indicazioni dell'OMS sulla base dei riscontri epidemiologici

Sono ottenuti da moltiplicazione del virus in uova embrionate di pollo contengono due ceppi del tipo A e uno del tipo B e sono fortemente immunogeni, sicuri e associati a minimi effetti collaterali.

I vaccini da preferire per l'immunizzazione dei bambini e dei soggetti che hanno presentato fenomeni reattivi sono gli "Split vaccini", preparati con virus inattivati e frammentati, i "vaccini a subunità" preparati con gli antigeni di superficie H ed N e i vaccini inattivati a "subunità virali con adiuvante virosomale". Sono simili come immunogenicità e reattogenicità, hanno minori effetti collaterali e mantengono il potere immunogeno (3,54, 66)

La necessità di attuare una vaccinazione di massa in poco tempo e il rifiuto alle iniezioni ha determinato la produzione di vaccini somministrabili per via intranasale che hanno dimostrato una un'efficacia protettiva del 94-96% con titolo anticorpale sierico significativamente più basso rispetto ai vaccini inattivati intramuscolare ma un titolo anticorpale locale di IgA specifiche muco-



sali significativamente più elevato e pertanto con un'efficacia protettiva simile. Tale via di somministrazione non invasiva è molto interessante ma non poche sono le preoccupazioni riguardo ai possibili rischi biologici connessi all'uso su larga scala di un vaccino anti-influenzale vivo attenuato che potrebbe ricombinarsi con ceppi influenzali non umani (67-71). Per tale motivo sono in studio vaccini intranasali in virosomi, cioè con virus uccisi, che non presentano pertanto il problema della ricombinazione ma richiedono un protocollo a due dosi se mai vaccinati in precedenza, a distanza di una settimana l'una dall'altra, per ottenere livelli di anticorpi sierici specifici simili a quelli ottenibili con la vaccinazione parenterale (72, 55). L'utilizzo di nuovi adiuvanti in questi vaccini sembra inoltre in grado di aumentare significativamente l'immunogenicità dei preparati (72) e di ridurre in maniera significativa anche l'incidenza dell'otite media acuta (73). Il recente sviluppo di vaccino topici, somministrabili per via nasale, sembra offrire vantaggi fondamentali per attuare una vaccinazione di massa dato che la via parenterale estesa annualmente a tutta la popolazione, rappresenta un limite che ostacola una ottima prevenzione (59,62,74,75).

Costi

Come su riportato per i vaccini antibatterici anche i vaccini antiinfluenza ed antivaricella meritano particolare attenzione. Il primo soprattutto per la diffusione annuale a carattere epidemico della malattia con particolare gravità ogni 10-15 anni e quindi per i costi sociali che ne derivano. I costi del vaccino oscillano fra i 9,30 Euro (Vaxigrip Bambini), i 10,59 (Agrippal) e i 15,39 (Adiugrip). Il secondo sia per la diffusione della malattia sia perchè quando colpisce l'adolescente e l'adulto ha spesso un decorso grave. Negli USA poiché attualmente le patologie responsabili di gravi complicanze ed esiti sono sotto controllo, hanno ritenuto opportuno consigliare una vaccinazione di massa per la varicella in quanto colpisce tutti gli anni 3-4 milioni di soggetti (in Italia 500-600 mila) evento che ha un costo sociale ampiamente compensato dalla vaccinazione. Il costo del vaccino antivaricella è di 82.00 Euro.



BIBLIOGRAFIA

1. Bellanti J, Pung Y.: *I vaccini polisaccaridici*. In Vierucci A, Azzari C, Novembre E. et al.: *Le vaccinazioni in Pediatria*. Editrice C.S.H. 1995; pag. 99-108.
2. Ward J., Lum M, Hall D, et al.: *Invasive Haemophilus influenzae type b disease in Alaska: background epidemiology for a vaccine efficacy trial*. J. Infect. Dis. 1986; 153:17-26.
3. Bartolozzi G.: *Vaccini e Vaccinazioni*. Masson Editore 2002; 308-327.
4. Khan W., Ross S, Rodriguez W, et al.: *H. Influenzae type b resistant to ampicillin*. JAMA 1974; 229:298-301.
5. Roberts M, Swenson D, Owens I, Smith A.: *Characterization of chloramphenicol-resistant H. influenzae*. Antimicrob. Agents. Chemother. 1980; 18: 610-615.
6. Wenger J.: *Epidemiology of Haemophilus influenzae type b disease and impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in the United States and Canada*. Pediatr Infect Dis 1998; 17: S 132-6.
7. Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, et al.: *Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against Haemophilus influenzae type b*. Pediatr Infect Dis J 1999;18: 490-3 .
8. Adegbola R, Leach A, Mulholland K et al.: *Antigenuria in Gambian infants following immunization with a Haemophilus influenzae type b polyribosylribitol phosphate-tetanus toxoid protein conjugate (PRP-T) vaccine*. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 32: 15-19.
9. Carlson R, Claesson B, Lagergard T, Kayhty H.: *Serum antibodies against Haemophilus influenzae type b and tetanus at 2.5 years of age: a follow-up of two different regimens of infant vaccination*. Scand J Infect Dis 1996 ; 28: 5 19-23.
10. 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.
11. 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 32: 2-8, 2001.
12. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein M.: *Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state*. J Exp Med 129: 1385-95, 1969.
13. Levine M, Woodrow G, Kaper J, Cobon G: *New Generation Vaccines* Eds. Dekker, New York, 1997
14. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harris LH. Et al.: *Bacterial meningitis in the United States in 1995*. N Engl J Med 1997; 337: 970-6.
15. Peltola H. Meningococcal vaccine. *Current status and future possibilities*. Drugs 55: 347-66, 1998.
16. Twumasi P, Kumah S, Leach A, Ceesay S. et al.: *A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants*. J Infect Dis 1995;171:632-38.
17. 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.
18. Rappuoli R.: *Conjugates and reverse vaccinology to eliminate bacterial meningitis*. Vaccine 2001; 19: 2319-22.
19. Memish Z.: *Meningococcal disease and travel*. Clin Infect Dis 2002 ; 34: 84-90.
20. Balmer P, Borrow R, Miller E.: *Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK*. J. Med. Microbiol. 2002; 51:717-22.
21. Pizza M, Scarlato V, Maignani V, Giuliani M. et al.: *Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing*. Science 2000; 287: 1816-20.



22. Principi N, Marchisio P.: *Epidemiology of Streptococcus pneumoniae in Italian children.* Acta Paediatr 2000;89:40-4.
23. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald E, Tan TQ, Schutze GE, Bradley JS, et al.: *Six year multi-center surveillance of invasive pneumococcal infections in children.* Pediatr Infect Dis J 2002;21:141-7.
24. 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.
25. Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, Griffiths D et al.: *Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications.* J Infect Dis 2001; 183(2):239-246.
26. Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J. et al.: *Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia.* Pediatr. Infect Dis. 2002; 21: 810-15.
27. Salmaso S, D'Ancona F, Pantosti A et al.: *Epidemiologia delle infezioni invasive da pneumococco in Italia: dati attuali.* 40° Congresso Nazionale Sanità Pubblica nell'era della globalizzazione 8-11 settembre 2002
28. Dominguez A, Salleras L, Cardenosa N, Ciruela P, Carmona G, Martinez A et al.: *The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Catalonia (Spain).* A hospital-based study. Vaccine 2002; 20(23-24):2989-2994.
29. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): *Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices.* MMWR1997;46(RR08):1-24.
30. Principi N.: *Prevenar (vaccino pneumococcico eptavalente coniugato) nella prevenzione delle patologie da Streptococcus pneumoniae.* Giorn It Inf Ped 3: 94-100, 2001.
31. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E. et al.: *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.* Pediatr Infect Dis J 2000;19: 187-95.
32. Escola J, Kilpi T, Palma A. et al.: *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* N Engl J Med 344: 403-9, 2001.
33. Scott Giebink G.: *The prevention of pneumococcal disease in children.* N Engl J Med 2001;345: 1177-83.
34. Esposito S, Principi N.: *Emerging resistance to antibiotics of respiratory bacteria: its impact on therapy of community-acquired pneumonia in children.* Drug Resistant Updates 2002;239:1-15.
35. Dagan R, Gurion B: *Pneumococcal conjugate vaccines. The nasopharyngeal connection.* Atti 21° Congresso Nazionale di Antibioticoterapia in età pediatrica. 2002; 49-50.
36. Marchisio P, Esposito S, Schito GC, Marchese A, Cavagna R, Principi N.: *Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy children: implications for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine.* Emerg Infect Dis 2002;8:479-84.
37. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y. et al.: *Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital.* Lancet 1974; 1: 1228-35.
38. Weller T.H. *Varicella and herpes zoster: changing concepts of the natura! history, control, and importance of a not-so-benign virus.* N. Engl. J. Med. 1983; 309: 1362-68.
39. Azzari C, Girasole A, Betti L, Vierucci A.: *Strategie di vaccinazione in italia: il ruolo del pediatra* Atti 21° Congresso Nazionale di Antibiotico Terapia in Età Pediatrica 2002; 117-121.
40. Shinefield H, Black S, Staehle B et al.: *Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children.* Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 555-61.
41. Galil K, Fair E, Mountcastle N. et al.: *Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure.* J Infect Dis. 2002; 186: 102-5



42. Vazquez M, LaRussa P, Gershon A et al.: *The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice*. N Engl J Med 2001; 344: 955-960.
43. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al.: *Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine*. Pediatrics 1977; 59: 3-9.
44. Abeter A, Starr S, Preblud S, et al.: *Varicella vaccine trials in healthy children: a summary of comparative follow-up studies*. Am. J. Dis. Child. 1984, 138, 434-39.
45. Ferson M.: *Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis*. Commun Dis Intell 2001; 25:13-5.
46. Gershon A, Steinberg S, *NIAID-Collaborative Varicella-Vaccine Study-Group: persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine*. N. Engl. J. Med. 1989; 320: 892-97.
47. Izawa T., Ihara T., Hattori A., et al.: *Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases*. Pediatrics 1977; 60: 805-809.
48. Lydick E, Kuter B, Zajac B, Guess H.: *NIAID-Collaborative Varicella-Vaccine Study Group: Association of steroid therapy with vaccine-associated rashes in children with acute lymphocytic leukaemia who received Oka/Merck varicella vaccine*. Vaccine 1989; 7, 549-55.
49. Huse D, Meissner H, Lacey M, Oster G.: *Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs*. J. Pediatr. 1994; 124: 869-874.
50. Shields K, Galil K, Seward J et al: *Varicella exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry*. Obstet Gynecol 2001; 98:14-9.
51. Lau Y, Vessey S, Chan S, et al.: *A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and Varilrix in healthy children*. Vaccine 2002; 20: 2942-2949.
52. Brisson M, Edmunds WJ: *The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada*. Vaccine 2002; 20:1113-1125.
53. Halloran M, Cochi S, Lieu T, Wharton M, Fehrs L.: *Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States*. Am. J. Epidemiol. 1994; 140: 81-104.
54. 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; 25-28.
55. Marchisio P, Claut L, Gironi S, Lambertini L, Rognoni A.: *L'influenza ed il pediatra: conoscenze e comportamenti*. Atti 21° Congresso Nazionale di Antibiotico Terapia in Età Pediatrica 2002; 7-11.
56. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): *Prevention and control of influenza*. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2002;51 :RR-3
57. Cohen G, Nettleman M.: *Economic impact of influenza vaccination in preschool children*. Pediatrics 2000; 106:973-6
58. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, et al.: *Effectiveness of intranasal influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections (RRTI) in reducing influenza-related morbidity*. 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 16-19 December 2001.
59. Luce B, Zangwill K, Palmer C et al.: *Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children*. Pediatrics 2001;108:24
60. 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
61. Smits A, Stalman W, Van Essen G, et al.: *Clinical effectiveness of conventional influenza vaccination in asthmatic children*. Epidemiol. Infect 2002; 128:205-11



62. 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; 29-32
63. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al. *The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza*. N Engl J Med 2001 ;344:889-96
64. Jacobson RM, Poland GA. *Universal vaccination of healthy children against influenza: role for the cold-adapted intranasal influenza vaccine*. Paediatr Drugs 2002;4:65-71
65. Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H, et al. *Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children*. Pediatr Intern 2002; 44:43-6
66. Gluck R, Mischler R, Finkel B, et al.: *Immunogenicity of new virosome influenza vaccine in elderly people*. Lancet, 1994; 344:160-3.
67. Beyer WE: *Routine influenza vaccination for healthy children - old concept, new technologies*. Arch Dis Child 2000; 83: 461-62.
68. Longini IM, Hailoran ME, Nizam A et al.: *estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multicenter vaccine trial: implication for influenza epidemic control*. Vaccine 2000; 18:1902-09.
69. Mendelman PM, Cordova J, Cho iksung: *Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CA1V-T) in healthy children and healthy adults*. Vaccine 2001; 19: 2221-26.
70. Wareing MD, Tannock GA: *Live attenuated vaccines against influenza; an historical review*. Vaccine 2001; 3320-3330.
71. Beyer WE, Palanche AM, de Jong JC, Osterhaus ADME: *Cold adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic reactions, local and systemic antibody response and vaccine efficacy*. A meta-analysis. Vaccine, 2002; 20:1340-53.
72. Gluck U, Gebbers JO, Gluck R. *Phase I evaluation of intranasal virosomal influenza vaccine with and without Escherichia coli heat-labile toxin in adult volunteers*. J Virol 1999; 73:7780-7786.
73. Marchisio P, Cavagna R, Maspes B, et al. *Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children*. Clin Infect Dis 2002; 35:168-74
74. Glueck R. *Pre-clinical and clinical investigation of the safety of a novel adjuvant for intranasal immunization*. Vaccine 2001 20 Suppl 1: S42-44.
75. Glezen WP. *The nasal spray influenza vaccine*. Pediatr Infect Dis J 2001;20: 731-2



IMMUNOGLOBULINE

Le immunoglobuline di 3° generazione sono ottenute con procedimenti (chimici o enzimatici) tali da non attivare spontaneamente il complemento lasciando intatte le proprietà biologiche delle IgG. Sono altamente purificate, contengono Ig G (95%), con una presenza fisiologica delle sottoclassi ed emivita normale, e Ig M mentre le Ig A sono presenti solo in tracce; non contengono aggregati e non hanno attività aspecifica, responsabile delle gravi reazioni indesiderate.

Le loro primarie indicazioni sono rappresentate da:

- immunodeficienze primitive e secondarie,
- gravi infezioni, come adiuvante;
- malattie autoimmuni e dalle patologie infiammatorie sistemiche.

Immunodeficienze primitive

Le immunodeficienze primitive (IDP), nelle quali predominano le forme con alterazioni quantitative e qualitative della sintesi di immunoglobuline, sono caratterizzate da un'inusuale suscettibilità ad infezioni ricorrenti che coinvolgono vari organi e apparati. I soggetti colpiti hanno una ridotta capacità di guarigione se non si applica un' adeguata terapia.

Secondo una recente classificazione dell' OMS le IDP sono raccolte in cinque gruppi: 1) I.D. combinate gravi che interessano sia i B che i T linfociti; 2) deficit dell'immunità umorale (gammaglobuline e linfociti B); 3) deficit umorale e cellulare e raggruppat in base ai quadri clinici (sindrome di Di George, atassia-teleangectasia, sindrome di Wiskott-Aldrich); 4) deficit dell'immunità non specifica (granulociti, monociti, alterazioni funzionali della fagocitosi); 5) deficit delle frazioni complementari.

Storicamente l'impiego delle immunoglobuline IgG nelle IDP ha costituito un importante progresso nel controllo delle malattie associate ad immunodeficienza e l'introduzione, verso la fine degli anni sessanta, dei preparati per *endovena* (IVIG) ha rappresentato un'importante conquista per controllare con buoni risultati gran parte della patologia infettiva ricorrente propria dei difetti primitivi dell'immunità umorale (1,2).

Le IVIG hanno mostrato un impiego utile in: a) difetti anticorpali: Agammaglobulinemia congenita legata al sesso, Immunodeficienza comune variabile, Sindrome da iper-IgM, Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, Difetto delle sottoclassi IgG, con o senza associato difetto delle IgA, Difetto della produzione anticorpale con normale quantità delle immunoglobuline sieriche; b) difetti combinati: varie forme di immunodeficienza grave combinata, sindrome di Wiskott Aldrich, Atassia-teleangectasia, Nanismo ad arti corti, Sindrome proliferativa X-linked. (3-6).

Nelle condizioni patologiche ora citate la somministrazione di immunoglobuline, che deve continuare seguendo l'evoluzione clinica del paziente e monitorando la concentrazione sierica ottenuta durante i cicli di infusione, ha lo scopo di

- 1) prevenire le infezioni acute;
- 2) contenere una malattia infettiva in atto e limitare il danno anatomico (per esempio problemi di malassorbimento intestinale, insorgenza di bronchiectasie e malattia cronica polmonare, sinusite cronica). All' azione strettamente anti-infettiva si unisce un' azione antitossica poiché le immunoglobuline svolgono un ruolo neutralizzante nei confronti dei prodotti di degradazione metabolica dei costituenti originati sia dall'organismo che dall' agente patogeno;
- 3) gestire eventuali complicazioni correlate allo stato morboso: es. insorgenza di una piastrinopenia autoimmune in corso di Immunodeficienza Comune Variabile;
- 4) consentire al malato una buona qualità della vita, favorendo l' accettazione di una "copertura" efficace nel tempo.

Per ottenere quanto sopra, i valori delle IgG sieriche devono stabilizzarsi attorno ai 600-800 mg/dl somministrando dosi non inferiori a 400 mg/Kg ogni 3-4 settimane endovena, anche se



dosi e frequenza di somministrazioni devono essere personalizzate per ogni singolo paziente in modo da mantenere la concentrazione sierica delle immunoglobuline ad un livello protettivo per le infezioni nei vari apparati in particolare per prevenire le infezioni delle basse e alte vie respiratorie. Esiste infatti una significativa correlazione tra valori sierici di IgG superiori a 500 mg/dl e una buona efficacia protettiva (4,6-8) .

Prima di cominciare le infusioni, bisogna però segnalare sempre il rischio, sebbene limitato, della possibile trasmissione di una malattia virale, ottenere il consenso informato, controllare il livello delle transaminasi epatiche e della creatinina, e la presenza di anticorpi anti- IgA anche per i noti aspetti medico-legali e di eventuale indennizzo. La presenza di anticorpi anti- IgA non è secondario nel rischio infusione, poiché pazienti con difetto di IgA ma in grado di produrre anticorpi anti-IgA sono a rischio di sviluppare reazioni anafilattiche se vengono trattati con IVIG che ne contengono quote anche minime. Pur trattandosi di casi rari, va indagato il deficit di IgA (soprattutto se parziale) e la presenza di anticorpi anti IgA e scegliere eventualmente prodotti a bassa concentrazione di IgA (7).

Gravi infezioni

E' noto che gli anticorpi rappresentano il principale sistema di difesa dell'organismo contro i vari microrganismi patologici. Per tale motivo le immunoglobuline avendo una elevata concentrazione anticorpale sono indicate nella fascite necrotizzante streptococcica, in tutte le condizioni di sepsi, in particolare nei soggetti defedati, nei malati cronici, in alcune malattie linfoproliferative con ipogammaglobulinemia, nei prematuri ecc. nei quali il sistema immunitario non è in grado di far fronte all'attacco infettivo.

In questi casi le IVIG vanno somministrate nella dose di 200-400 mg/kg/die. Anche in tali pazienti il numero delle somministrazioni deve essere personalizzato per ogni singolo paziente in rapporto alle condizioni cliniche, alla concentrazione sierica delle immunoglobuline prima dell'inizio della terapia endovenosa e possibilmente al tipo di agente patogeno infettivo.

Malattie autoimmuni e patologie infiammatorie

Circa venti anni fa è stato dimostrato che le immunoglobuline endovena (IVIG) sono efficaci in una patologia autoimmune la Porpora trombocitopenica idiopatica(10). Da allora molti ricercatori hanno dimostrato che le IVIG possono svolgere un ruolo terapeutico in numerose condizioni patologiche o malattie autoimmuni organo-specifiche mediate da autoanticorpi o secondarie all'azione autoaggressiva delle cellule T come la Malattia di Kawasaki, nella quale prevengono le gravi complicanze cardiache, la Dermatomiolite resistente in toto o parzialmente ai cortisonici, nella quale si ha un buon controllo clinico e in altre condizioni morbose (11-20) (Tab.1). Anche se vi sono risultati incoraggianti, l'efficacia terapeutica non è stata invece dimostrata da studi prospettici randomizzati per tante altre patologie in cui le IGIV vengono usate per cui è opportuno programmare studi controllati (20-27)(Tab.1) .



Tab. I - Indicazioni all'uso delle IVIG nelle patologie autoimmuni -infiammatorie

Gruppo 1: indicazioni riconosciute	Gruppo 2: indicazioni da valutare
Malattie autoimmuni non organo specifiche	
Malattia di Kawasaki	Lupus entematoso sistemico
Dermatomiosite resistente ai corticosteroidi	Artrite reumatoide
Malattia da rigetto = Graft V-Host D.	Sclerosi sistemica
	Polimiosite refrattaria alla terapia steroidea
	Sindrome secca primitiva
	Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi
	Vascoliti sistemiche con autoanticorpi
Malattie autoimmuni organo specifiche	
Porpora trombocitopenica immune dell'adulto e del bambino	Anemie emolitiche autoimmuni
Porpora trombocitopenica immune associata ad infezione da HIV	Eritroblastopenia autoimmune
Sindrome di Gullain-Barré dell'adulto	Aplasia della serie rossa da Parvovirus B19
Poliradicoloneurite demielinizzante infiammatoria cronica	Neutropenia autoimmune
Miastenia acuta	Autoanticorpi anti-fattore VIII
Neuropatia motoria multifocale	Sindrome di Gullain-Barré dell'infanzia
Sclerosi multipla	Diabete mellito tipo I
	Malattie dermatologiche autoimmuni
	Uveite autoimmune

Da: Montroni M. e Meroni P.L.(1999); Emmi L. e Chiarini F (2002) - modificata

Aspetti Eziopatogenetici

Nonostante da un punto di vista pratico si siano ottenuti brillanti risultati con l'uso delle immunoglobuline nelle malattie autoimmuni e nella patologia infiammatoria sistemica rimane ancora non del tutto chiarito il loro meccanismo d'azione. Vi sono però fondati motivi per ritenere che (Tab.2):

- un'attività immunomodulatoria delle IGIV viene esercitata dal loro frammento Fc con i recettori specifici presenti sulle cellule ematopoietiche immunocompetenti macrofagi, neutrofili, piastrine e mast cellule. Questa interazione sembra, da studi sperimentali, essere alla base del meccanismo d'azione terapeutico nella Porpora trombocitopenica idiopatica, in altre citopenie mediate da autoanticorpi (28-30) e nella patologia infiammatoria neurologica demielinizzante (20,30,32);
- un'azione immunomodulatoria ed antinfiammatoria delle IGIV, è dovuta anche al controllo della cascata complementare. Infatti legando i frammenti attivi C3 e C4 riducono la loro fissazione sulle cellule bersaglio e l'azione infiammatoria prevenendo il danno immunomediato ai vasi come sembra avvenire nella dermatomiosite ed anche nella Kawasaki (20,32,33);
- la modulazione nella produzione delle citochine e dei loro antagonisti rappresenta un'altro importante effetto delle IGIV che sembra essere alla base della malattia di Kawasaki nella quale vi è un alto livello sierico di IL-1 e della sindrome di Guillon Barré nella quale vi è un aumento dell' IL-1beta (32,34).



- un alterato equilibrio del network idiotipo-anti idiotipo nell'ambito del sistema immunitario può dar luogo a varie malattie autoimmuni. E' verosimile che le IGIV contenendo anticorpi anti idiotipo neutralizzerebbero gli autoanticorpi patogeni, come si riscontra nella emofilia autoimmune da autoanticorpi contro il fattore VIII, nelle vasculiti associate ad ANCA e in varie altre malattie associate alla presenza di autoanticorpi (27,35). Le immunoglobuline pertanto potrebbero rappresentare un fattore di regolazione umorale che controlla la autoreattività degli anticorpi nel plasma.
- la neutralizzazione di superantigeni rappresenta un altro meccanismo d'azione delle IGIV. Infatti i superantigeni, tossine attivatrici policlonali delle cellule T CD4 contenuti in alcuni batteri come ad esempio gli stafilococchi, verrebbero inattivati dagli anticorpi presenti nelle immunoglobuline. Questo spiegherebbe la loro efficacia nella sindrome da shock tossico in corso di sepsi da stafilococco, ed anche nella sindrome uremico emolitica determinata dalla tossina SLT dell'Escherichia coli ed anche nelle ricadute della colite cronica indotta da Clostridium difficile (32).
- le immunoglobuline sembrano inoltre svolgere un ruolo di equilibrio fra Th1 e TH2 helper nelle malattie autoimmuni come si verifica nelle crisi di esacerbazione della sclerosi multipla (32).
- infine le IGIV possono sia aumentare il catabolismo delle immunoglobuline endogene con conseguente riduzione del livello di autoanticorpi e/o immunocomplessi circolanti utile in molte malattie autoimmuni, sia indurre l'apoptosi di alcuni tipi di cellule B e T con conseguente normalizzazione di tale ciclo vitale per cui sarebbero efficaci in alcune malattie autoimmuni come il Lupus eritematoso sistemico in cui vi è un deficit di apoptosi (20,32).

Tab. 2 - Possibili meccanismi di azione delle immunoglobuline sul sistema immunitario

Meccanismi tradizionali

- Blocco del recettore per il frammento Fc su macrofagi e cellule effettrici
- Effetti anti-infiammatori:
 - attenuazione del danno tissutale complemento-mediato
 - diminuzione della infiammazione mediata da immunocomplessi
 - induzione della produzione di citochine anti-infiammatorie
 - riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie
 - neutralizzazione di tossine microbiche
- Neutralizzazione di autoanticorpi circolanti da parte di anti-idiotipi
- Neutralizzazione di superantigeni
- Selezione *di repertoires* immuni: mediante il frammento Fc e le regioni variabili delle immunoglobuline:
 - controllo di repertori emergenti di cellule B dal midollo osseo
 - modulazione della produzione di citochine da parte delle cellule T helper
 - inibizione della proliferazione dei linfociti
 - modulazione della produzione di anticorpi

Meccanismi di recente individuazione

- Aumentato catabolismo delle immunoglobuline IGg
 - Regolazione della apoptosi su cellule immunocompetenti
-

Da: Emmi L. e Chiarini F (2002) – modificata



Aspetti terapeutici

Per ottenere gli effetti terapeutici il protocollo terapeutico "standard" utilizzato dalla maggior parte degli Autori prevede in alcuni casi la somministrazione di 200-400 mg/Kg/die per alcuni giorni consecutivi o grammi 1/kg per due giorni consecutivi una volta al mese da ripetere eventualmente in base all'evoluzione clinica.

In alcuni casi l'indicazione all'uso delle IVIG è sovrapponibile a quello della plasmateresi e a volte in alcuni pazienti le due metodiche hanno mostrato un meccanismo d'azione sinergico.

Quest'ultima è però meno sicura, richiede il trasferimento del paziente in una struttura dove viene attuata tale prassi terapeutica, un catetere venoso centrale, un controllo accurato della pressione arteriosa specialmente negli ipotensi, un ambiente ultraspecialistico ed alta tecnologia (36-39). Controindicazioni all'utilizzazione di IVIG sono costituite da insufficienza cardiaca, insufficienza renale, ipersensibilità nota in occasione di precedenti somministrazioni di IVIG. In tali casi la somministrazione deve essere preceduta da 1-2 mg/Kg d'idrocortisone endovena, 30 minuti prima dell'infusione. Il deficit selettivo di IgA, associato a malattie neurologiche succitate, non viene attualmente considerato controindicazione assoluta alla terapia (per la presenza di anticorpi circolanti anti-IgA) in quanto i preparati immunoglobulinici allestiti con le moderne tecniche di laboratorio contengono solo tracce di IgA. Va comunque indagato il deficit di IgA (soprattutto se parziale) e la presenza di anticorpi anti IgA e scegliere eventualmente prodotti a bassa concentrazione di IgA (9). Sono stati osservati sia pur raramente e nei soggetti sottoposti a molti cicli di terapia con dosaggi elevati, effetti collaterali quali eritemi ed orticaria e ancor più raramente trombosi venose profonde ed embolismo polmonare (36,37).

Infine prima di cominciare le infusioni, bisogna però segnalare sempre il rischio, sebbene limitato, della possibile trasmissione di una malattia virale, controllare il livello delle transaminasi epatiche e della creatinina, per gli aspetti medico-legali e di eventuale indennizzo.

A tal proposito occorre ricordare che la minimizzazione di questo rischio è stata ottenuta dall'introduzione di steps specifici di inattivazione virale (40), almeno nelle immunoglobuline di più recente sviluppo, come raccomandato dalle linee guida dell'EMA (41). Immunoglobuline e.v. prive di tali passaggi produttivi hanno trasmesso il virus dell'epatite C (41). Tra questi steps si ricordano i più efficaci quali: il solvente detergente, che è più attivo solo sui virus con involucro lipidico (41) e la pasteurizzazione che estende la sua efficacia anche ai virus privi di involucro lipidico (es. Epatite A) (42).

Per quanto concerne la tollerabilità del prodotto, questa è garantita dalla rimozione dei contaminanti, in particolare di contaminanti proteici (43) e degli aggregati che possono causare reazioni anafilattiche per attivazione del complemento (44).

Tra le tecniche più adeguate va segnalata la precipitazione con glicole associata alla cromatografia su resina (c.d. PEG-Sephadex) che rimuovono anche le IgA (43).

Considerazioni conclusive

Il primitivo utilizzo delle IGIV nelle immunodeficienze primitive si è esteso a molte malattie di origine immunologica, dopo l'incoraggiante successo della loro efficacia, nel 1981, in un bambino affetto da morbo di Werlhoff o porpora trombocitopenica idiopatica autoimmune nel quale avevano determinato un rapido aumento del numero delle piastrine circolante (1), osservazione poi confermata anche in altri pazienti pediatrici ed adulti (2).

La relativa "maneggevolezza", la rarità e la scarsità degli effetti collaterali, la sicurezza e la qualità degli attuali preparati immunoglobulinici e i risultati progressivamente ottenuti nell'ultima decade permettono oggi un impiego più razionale delle IVIG in molte patologie autoimmuni o con componente immunologica che interessano apparati quali l'apparato emopoietico, vascolare, articolare, muscolare, il sistema nervoso periferico o centrale e in alcuni quadri patologici di oscura eziopatogenesi che possono trovare un posto in un "gruppo di disordini autoimmuni"



quali l'oftalmopatia tiroidea, l'aborto ripetuto ecc.

Tutto ciò nonostante sia ancora poco chiaro l'esatto meccanismo di azione delle IVIG e l'eziopatogenesi della maggior parte di tali malattie, e non sempre le numerose segnalazioni riportate in letteratura siano supportate da studi rigorosamente condotti dal punto di vista della scelta del campione e dell'analisi statistica.

Sulla base dei dati clinici e sperimentali, attualmente la maggior parte degli Autori sono concordi sull'efficacia terapeutica delle IVIG ad alte dosi nelle condizioni patologiche riportate nella Tab.2 nella quale sono anche segnalate quelle in cui i dati disponibili non consentono di trarre conclusioni circa la loro efficacia.

Visto che l'utilità clinica della somministrazione di IGIV nell'ambito di varie patologie su base immunitaria è ormai un dato consolidato, è indispensabile, sia per le malattie più note sia per quelle di più recente acquisizione nosografica, promuovere un maggior numero di studi controllati e policentrici onde confrontare le varie strategie terapeutiche e giungere a formulare precise linee guida terapeutiche.



BIBLIOGRAFIA

1. Bruton O.: *Agammaglobulinemia*. Pediatrics 1952; 9: 722-28.
2. De Martino M, Rossi M E, Vierucci A.: *Gli anticorpi. Biologia e uso clinico*. Annali Sclavo 1984. Ed. Sclavo spA, Siena
3. Skull S, Kemp A.: *Treatment of hypogammaglobulinemia with intravenous immunoglobulins*, 1973-93. Arch. Dis. Child. 1996; 74: 527-30.
4. Stiehm E.: Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. In "Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach". 1999; pp. 448-58, Oxford University Press, UK
5. Quartier P, Debrè M, De Bile J, de Sauevzac R. et al.: *Early and prolonged intravenous immunoglobulin therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients*. J. Pediatr. 1999; 134: 589-96.
6. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato G, Azzari C.: *Clinical, Immunological, and Molecular Analysis in a Large Cohort of Patients with X-Linked Agammaglobulinemia: An Italian Multicenter Study*. Clin. Immun. 2002; 104: 221-30.
7. Liese, J. G., Wintergerst, U., Tympner, K. D., and Belohradsky, B. H., *High vs low-dose immunoglobulin therapy in the longterm outcome of X-linked agammaglobulinemia*. Am. J. Dis. Child. 1992; 146; 335-39.
8. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, et al.: *Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia*. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 1031-36.
9. Luzi G.: *Immunoglobuline per via endovenosa: impiego nelle immunodeficienze primitive*. Boll. Soc. Ital. Immunol. E Immunol. Clin. 1999; 13: 6-10
10. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. *High-dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood*. Lancet 1981;1:1228-3 1.
11. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant O, Chastang O.: *Clinical trial -of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis*. Ann. Neurol 1997;41:789-96.
12. Comi G, Nemni R, Amadio S, Galardi G, Leocani L.: *Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy and other chronic immunomediated neuropathies*. Mult Scler 1997; 3: 93-7.
13. Newburger J, Takahashi M, Burns J, et al.: *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin*. N Engl J Med 1986; 315: 341-4 7.
14. Barron K.: *Kawasaki disease in children*. Curr Opin Rheumatol 1998; 10: 29-37.
15. Le Hoang P, Cassoux N, George F, et al.: *Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy*. Ocul Immunol Inflamm 2000; 8: 49-57.
16. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et. Al.: *Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting sclerosis*. Lancet 1997; 349: 589-93.
17. Sorensen P, Wanscher B, Jensen C, et al.: *Intravenous intravenous immunoglobulin G reduces MRJ activity in relapsing multiple sclerosis*. Neurology 1998; 50: 1273-81.
18. Achiron A, Gabbay U, Gilad R. et al.: *Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: effect on relapses*. Neurology 1998; 50: 398-402.
19. Montroni M. e Meroni P.L.: *Uso delle immunoglobuline endovena nelle malattie autoimmuni*. Boll. Soc. Ital. Immunol. E Immunol. Clin. 1999; 13: 11-19.
20. Emmi L, Chiarini F.: *The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders*. Neurol. Sci 2002; 23: S1-S8.



21. Bayry J, Pashov A, Donkova V, Delignat S. et al.: *Immunomodulation of autoimmunity by intravenous immunoglobulin through interaction with immune networks*. Vox Sang 2002; 83, S1: 49-52
22. Lucivero G, De Fanis U.: *Immunoglobuline e citopenie autoimmuni*. Boll. Soc. Ital. Immunol. e Immunol. Clin. 1999; 13: 30-34
23. Ferrero B, Durelli L.: *High-dose intravenous immunoglobulin G treatment of myasthenia gravis* Neurol Sci 2002; 23:S9-24.
24. Nobile-Orazio E, Bersano A.: *High-dose intravenous immunoglobulin therapy in dysimmune neuropathies*. Neurol Sci 2002; 23:S25-32
25. Villani F, Avanzini G.: *The use of immunoglobulins in the treatment of human*. Epilepsy Neurol Sci 2002; 23:S33-39.
26. Perricone R, De Carolis C, Modica S, Fontana L.: *IVIG e aborto spontaneo ricorrente*. Boll. Soc. Ital. Immunol. E Immunol. Clin. 1999; 13: 27-29.
27. Durelli L, Isoardo G.: *High-dose intravenous immunoglobulin treatment of multiple*. Sclerosis Neurol Sci 2002; 23:S39- 48
28. Silvestris F, Dammacco F.: *Immunoglobuline per via endovenosa e malattie linfoproliferative* Boll. Soc. Ital. Immunol. E Immunol. Clin. 1999; 13: 25-26.
29. Lin S, Kinet J.: *Immunology. Giving inhibitory receptors a boost*. Science 2001; 291:445-46
30. Francia A.: *Immunoglobuline e sistema nervoso*. Boll. Soc. Ital. Immunol. E Immunol. Clin. 1999; 13: 20-24.
31. Yu Z, Lennon V.: *Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases*. N Engl J Med 1999; 340:227-28.
32. Kazatchkine M, Kaveri S.: *Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin*. N Engl J Med, 2001; 345: 747-55.
33. Kazatchkine M, Kaveri S.: *Immunomodulation of autoimmune disease with normal poly-specific immunoglobulin G*. In: Shoenfeld Y (ed) The decade of autoimmunity, 1999; pp 409-19.
34. Sewell W, North M, Cambroner R, Webster A, Farrant J.: *In vivo modulation of cytokine synthesis by intravenous immunoglobulin*. Clin Exp Immunol, 1999; 116: 509- 15.
35. Ronald A, Sacher R.: *Intravenous immunoglobulin consensus statement*. J Allergy Clin Immunol, 2001; 108: S139-46.
36. Martin TD.: *Safety and tolerability of intravenous immunoglobulins*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999; 50:514-20
37. Jeanette E, Miller C, Petteway SR, Lee CD (2001) *Ensuring the pathogen safety of intravenous immunoglobulin and other human plasma-derived therapeutic proteins*. J Allergy Clin Immunol 108:91-94
38. Farrugia A, Poulis P.: *Intravenous immunoglobulin: regulatory perspectives on use and supply*. Transfus Med 2001; 11: 63-74
39. Gelfand EW.: *Antibody-directed therapy: past, present, and future*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 8111-16
40. *Intravenous immunoglobulins in clinical practice*. 1997; / ed by Martin Lee, Viebecke Strand. ISBN 0-8247-9881-3.
41. Note for Guidance on Plasma – Derived medicinal Products (CPMP/BWP/269/95, rev 3)
42. Nowak T. et al. *Inactivation of HIV HBV HCV related virus in human plasma derivatives by pasteurization in Brown F ed Virological Safety aspects of plasma derivatives*. Dev. Biol Stand. Basel. Karger, 1993; Vol 81:169-176



43. Hooper J. A. *Production and Properties of Intravenous Immunoglobulins*. In: *Intravenous immunoglobulins in clinical practice* / ed by Martin Lee, Viebeke Strand. New York: Marcel Dekker Inc. 1997. P. 37-55.
44. Dicato M., Duhem and Ries F. Nonviral Side effects of intravenous Immunoglobulins in: *Intravenous immunoglobulins in clinical practice* / ed by Martin Lee, Viebeke Strand. New York: Marcel Dekker Inc. 1997. P. 37-55.

