



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 6, n. 21

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. P.I. n. 12
del 3 giugno 2002

La prevenzione delle infezioni respiratorie

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Le vaccinazioni nel bambino allergico e <
in quello con pneumopatia cronica:
quello che il pediatra deve sapere

Gli immunostimolanti: utili o inutili? <

La vaccinazione antipertosse tra vecchie <
conoscenze e nuove aspettative

La vaccinazione antinfluenzale nei bambini <
con malattia respiratoria

Influenza aviaria: aspetti zoonosici <
e rischi per la salute umana

Vaccinazione antipneumococcica nei <
bambini sani e in quelli a rischio

La terapia inalatoria: <
aspetti pratici

Editoriale	2
View point	
Le vaccinazioni nel bambino allergico e in quello con pneumopatia cronica: quello che il pediatra deve sapere	3
Vaccinations in allergic children and in those with chronic lung disease: what the pediatrician should know F. Lippi, C. Massai, G. Colarusso, R. Bernardini, C. Azzari	
Gli immunostimolanti: utili o inutili?	10
Immunostimulants: useful or useless? M. Duse	
La vaccinazione antipertosse tra vecchie conoscenze e nuove aspettative	18
Vaccinations against pertussis: ancient notions and new expectations S. Scivales, O. Cipolla, A. E. Tozzi	
La vaccinazione antinfluenzale nei bambini con malattia respiratoria	27
Influenza vaccination in children affected by respiratory diseases G. Fenu, G. Paci, L. Boselli, M. Baldini	
Influenza aviaria: aspetti zoonosici e rischi per la salute umana	34
Avian flu: zoonotic features and risks for human health I. Monne, L. Busani, I. Capua	
Vaccinazione antipneumococcica nei bambini sani e in quelli a rischio	43
Antipneumococcal vaccination in healthy children and in those at risk F. D'Ancona, F. R. Meduri, S. Parrocchini, M. L. Ciofi degli Atti	
RUBRICA: PER IMPARARE	
La terapia inalatoria: aspetti pratici	51
Practical aspects of aerosol therapy A. Battistini, R. Marvasi	
Congressi	58
Congresses	
Articoli del prossimo numero	59
Forthcoming articles	

Direttore scientifico

Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica

Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale

Barbato Angelo (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Cutrerà Renato (Roma)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Peroni Diego (Verona)

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Direttore responsabile

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2006 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Le infezioni respiratorie sono le più comuni infezioni che colpiscono la razza umana e sono responsabili di un considerevole carico di malattie, dal banale raffreddore alle polmoniti a decorso complicato e talvolta anche fatale. Per ciò che riguarda l'asma in età pediatrica, esiste un'evidenza epidemiologica secondo cui le infezioni respiratorie, soprattutto quelle virali, sono associate all'80-85% delle riacutizzazioni cliniche (1). Cosa fare allora per fortificare i nostri pazienti, asmatici e non, così spesso *assedati* dalle infezioni? Ovviamente, le risposte possibili che ci fornisce la letteratura scientifica recente sono numerose ed interessanti. Ve ne segnaliamo solo alcune tra le tante perché ci sono sembrate un po' più intriganti. Un primo suggerimento banale (ma forse non tanto!) è quello di ridurre i contagi migliorando l'igiene personale: un trial randomizzato controllato ha dimostrato che lavare le mani più volte al giorno è provvedimento significativamente efficace nel ridurre addirittura del 50% le polmoniti nei bambini dei paesi in via di sviluppo (2), estendendo quindi alle basse vie aeree i risultati di uno studio simile condotto in Occidente nei bambini di un asilo nido in cui l'efficacia dell'intervento veniva valutata in termini di numerosità delle infezioni delle vie respiratorie superiori (3). Se spostiamo la nostra attenzione più specificamente sugli asmatici, presupposto fondamentale per le proposte di prevenzione o terapia appare la conoscenza della fisiopatologia della risposta dell'ospite all'infezione virale. Gli asmatici hanno un'aumentata suscettibilità alle infezioni virali, e purtroppo non sempre riescono a sviluppare un'adeguata difesa contro di esse se è vero quanto dimostrato recentemente su cellule epiteliali bronchiali di asmatici infettate da rhinovirus in cui sono stati trovati livelli bassi di interferone beta, associati ad anomalie nell'apoptosi cellulare e ad aumentata replicazione dei virus stessi (4). Il suggerimento cruciale fornito dagli autori è provvedere dall'esterno l'interferone beta in modo da ripristinare la risposta apoptotica, limitare la replicazione virale e, in definitiva, prevenire l'asma associato alle infezioni. In sostanza, dobbiamo puntare a migliorare la risposta immunitaria, e se per fare ciò guardiamo alle strategie vaccinali è molto attuale il suggerimento di perfezionare la tecnologia dei vaccini e, considerato il rischio di pandemie a diffusione rapida, soprattutto di "velocizzate" la produzione (5).

Abbiamo dedicato questo fascicolo della Rivista alla prevenzione delle infezioni respiratorie, argomento che pone spesso il pediatra generalista e quanti si interessano più specificamente di *Pneumologia Pediatrica* di fronte ad interrogativi cui non sempre è facile dare risposte. Facendo ciò ci auguriamo di facilitare, almeno in parte, il compito del pediatra ricordando che il comportamento medico dovrebbe essere sempre in linea con le raccomandazioni più recenti della letteratura specialistica, ma che tuttavia quest'ultima presenta talvolta dei limiti che il buon senso deve aiutare a superare. Tale è il messaggio che ricaviamo dall'articolo di Duse che avverte di leggere con occhio critico i lavori sugli immunostimolanti, prodotti potenzialmente utili, ma le cui sperimentazioni non sono state sempre condotte in maniera corretta. I gruppi delle Università di Pisa e di Firenze hanno posto l'accento su aspetti pratici della gestione, talvolta insidiosa, delle vaccinazioni, sottolineando che sono necessari ulteriori studi per dimostrare l'efficacia (o l'inefficacia) della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti affetti da alcune patologie polmonari croniche. Interessante per tutti il contributo di due gruppi di epidemiologi di vasta esperienza in tale settore che ci invitano a valutare i rischi di una vecchia malattia per la quale si stanno approntando nuove strategie di prevenzione e terapia (la pertosse), ed a valutare criticamente limiti e vantaggi di una strategia vaccinale estesa contro lo pneumococco. Con piacere segnaliamo infine la grande utilità pratica del contributo dei ricercatori dell'Istituto Zooprofilattico delle Venezie che se da una parte ci tranquillizzano sui rischi, per ora limitati, della diffusione all'uomo di virus aviari, dall'altra giustamente auspicano la collaborazione tra medici e veterinari nell'obiettivo comune del raggiungimento della salute pubblica.

Francesca Santamaria
e-mail: santamar@unina.it

1. Johnston SL. Overview of virus-induced airway disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 150-156.

2. Luby SP, Agboatwalla M, Feikin DR, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 225-233.

3. Roberts L, Smith W, Jorm L, et al. Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in child care: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2000; 105: 738-742.

4. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. J Exp Med 2005; 201: 937-947.

5. Singer E. Pandemic fears hatch new methods in flu vaccine industry. Nat Med 2005; 11: 4.

Francesca Lippi, Cristina Massai, Gloria Colarusso, Roberto Bernardini, Chiara Azzari

Dipartimento di Pediatria e Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Firenze

Le vaccinazioni nel bambino allergico e in quello con pneumopatia cronica: quello che il pediatra deve sapere

Vaccinations in allergic children and in those with chronic lung disease: what the pediatrician should know

Parole chiave: vaccino, allergia, influenza, *Streptococcus pneumoniae*, broncopneumopatia cronica ostruttiva

Key words: vaccine, allergy, influenza, *Streptococcus pneumoniae*, chronic obstructive pulmonary disease

Riassunto. La vaccinazione è uno dei più importanti interventi di sanità pubblica e ha portato al controllo e all'eradicazione di molte malattie. Nonostante i grandi risultati raggiunti è una pratica non ancora eseguita da tutti con piena fiducia. In questo lavoro ci siamo proposti di affrontare il problema delle vaccinazioni nel bambino allergico e nel bambino con particolari condizioni cliniche.

È ormai provato che una condizione di allergia non controindica alcuna vaccinazione. Solo una pregressa storia di anafilassi o una storia di asma persistente grave è considerata, al momento, indicazione alla vaccinazione in ambiente protetto.

La vaccinazione è molto importante anche in bambini affetti da patologie croniche per evitare l'insorgenza di aggravamenti o di complicanze in seguito a malattie infettive.

Le uniche e vere controindicazioni alla vaccinazione restano ad oggi malattie febbrili o giudicate clinicamente importanti ed encefalopatie causate da vaccinazione; al contrario le immunodeficienze e anche le gravi reazioni avverse dopo la prima somministrazione (anafilassi) così come la gravidanza e le encefalopatie progressive non sempre controindicano la vaccinazione, ma richiedono che ne venga valutata l'opportunità caso per caso.

Summary. Vaccination is one of the most important tools in public health and has led in many cases to the control and eradication of many infectious diseases. Despite the great results obtained through vaccination, a lot of people are still anxious about the vaccines and many conditions are incorrectly considered as contraindications.

This paper aimed to approach the issue of vaccination in children with allergies and in children with particular pathological conditions. Allergy is not a contraindication against vaccination and only a history of anaphylaxis or severe persistent asthma should be considered as indication to vaccinate in specialised centres in a hospital.

Vaccination is particularly important in children affected by chronic disease in order to avoid the onset of complications following to preventable infective diseases.

True contraindications to vaccinations are illnesses associated with fever or clinically encephalitis caused by previous vaccinations. Conversely, patients with immunodeficiencies, adverse reactions to previous vaccinations, pregnancy or progressive encephalopathies not caused by vaccination may usually be vaccinated but a case-specific evaluation is required.

Accettato per la pubblicazione il 2 febbraio 2006.

Corrispondenza: Prof.ssa Chiara Azzari, Dipartimento di Pediatria e Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Via L. Giordano 13, 50132 Firenze; e-mail: c.azzari@meyer.it

Introduzione

La vaccinazione è uno dei più importanti interventi di sanità pubblica e la vaccinazione di massa ha portato alla scomparsa o alla drastica diminuzione di numerose malattie. Gli effetti collaterali

che possono verificarsi dopo vaccinazione sono molto rari e, nella grande maggioranza dei casi, di lieve entità. Esistono però eventi avversi che inducono il medico a chiedersi se è opportuno

proseguire con un determinato calendario vaccinale per garantire la protezione contro una malattia o se la somministrazione di ulteriori dosi possa rappresentare per il paziente un pericolo per la salute. Similmente esistono alcune condizioni patologiche (quali gravi allergie, asma cronico, anafilassi) che possono far nascere dubbi se sia opportuno somministrare ad un paziente un vaccino. È per questi motivi che a volte anche lo stesso pediatra può essere reticente di fronte alla pratica delle vaccinazioni. In molti casi è possibile comunque seguire un regolare calendario vaccinale purché le vaccinazioni vengano eseguite con opportune precauzioni in una struttura idoneamente attrezzata.

In altri casi sono gli stessi genitori che si oppongono alla vaccinazione del loro bambino. Le cause più frequenti della mancata vaccinazione sono l'intercorrenza di malattie febbrili e non, le allergie all'uovo o ad altri allergeni, storia di convulsioni nel bambino o nella famiglia, condizioni particolari del bambino tra cui precedenti reazioni a vaccino, situazioni di immunosoppressione, altre patologie ... (1). In realtà le vere controindicazioni alla vaccinazione sono:

- malattie acute febbrili o giudicate clinicamente importanti;
- immunodeficienze (limitatamente ai vaccini vivi e non per tutte le immunodeficienze);
- gravi reazioni avverse dopo la prima somministrazione (encefalopatia);
- gravidanza (limitatamente a vaccini vivi).

Quindi una condizione di allergia, sintomatica o asintomatica, non controindica alcun tipo di vaccinazione. Solo una pregressa storia di anafilassi, non solo da vaccino ma indipendentemente dall'allergene che l'ha provocata, suggerisce cautela e costituisce, attualmente, indicazione alla vaccinazione in ambiente protetto. È bene ricordare che per anafilassi si intende una reazione allergica acuta e generalizzata, mediata da IgE e caratterizzata dal rilascio improvviso di elevate quantità di mediatori chimici dai mastociti tissutali e dai basofili circolanti. Dal punto di vista clinico i sintomi più comuni sono a carico della cute, dell'apparato polmonare, gastrointestinale, circolatorio e nervoso. I sintomi cutanei sono usualmente i più precoci e sono rappresentati da *rash*, eritema, orticaria e talora angioedema. I sintomi respiratori e cardiocircolatori sono sempre i più severi e condizionano la prognosi dell'episodio. I primi sono rappresentati da raucedine, senso di "nodo alla gola", dispnea

per broncostruzione, fino ad ipossiemia e ipercapnia. L'interessamento cardiocircolatorio è causa di ipotensione, ipovolemia, fino allo shock, talora aritmie ventricolari e arresto cardiaco. I sintomi possono insorgere pochi secondi dopo la somministrazione del vaccino ma anche a distanza di ore. Non si può parlare di anafilassi quando la sintomatologia che segue la somministrazione del vaccino si limita all'interessamento cutaneo, anche se esteso.

Non è richiesta invece particolare cautela né è necessario rivolgersi all'ambiente protetto, per i soggetti che abbiano avuto reazioni allergiche di natura non anafilattica.

È assolutamente inutile inoltre inviare ai centri specialistici quei soggetti che hanno avuto altri tipi di eventi avversi, manifestatisi dopo ore o addirittura giorni, quali una crisi di ipotonia-iporesponsività (HHE), una piastrinopenia post-vaccinica o una sindrome di Guillain-Barré. Il presidio ospedaliero dove viene svolta la vaccinazione, non potrà comunque tenere in osservazione per giorni un paziente nell'attesa di un eventuale evento avverso di questo tipo. Per questi pazienti sarà opportuno innanzitutto decidere se vaccinare (*Tabella 1*) ed in caso di decisione affermativa, prendere contatto con il centro ospedaliero per inviare il paziente alla struttura specializzata dopo l'eventuale verificarsi dell'evento avverso. L'atto della vaccinazione può avvenire nella struttura periferica.

Tra gli allergici una particolare attenzione nel vaccinare deve essere prestata a coloro che presentino un asma persistente grave (*Tabella 2*). Anche in questo caso è consigliato effettuare la vaccinazione in ambiente protetto (2). È molto importante, quando si parla con i servizi vaccinali, chiarire con precisione cosa si intende per "asma persistente grave", ed è utile sottolineare che la precauzione di vaccinare in ambiente protetto non deve in alcun modo essere estesa a tutti gli asmatici. Infatti una semplice anamnesi di allergia o di asma non controindica alcuna vaccinazione e non impone mai di ricorrere alla vaccinazione in ambiente ospedaliero.

Come si procede quando un paziente con un sospetto pregresso evento avverso da vaccino viene inviato all'ambiente protetto? Innanzitutto occorre ricordare che nella maggior parte dei casi le reazioni allergiche ai vaccini sono dovute a stabilizzanti, adiuvanti o altri componenti del vaccino, più raramente sono invece legate agli antigeni per i quali si vaccina.

Tabella 1 Alcuni possibili approcci nella rivaccinazione di soggetti che hanno avuto precedenti eventi avversi a vaccinazione.

Evento avverso	Procedere con vaccinazione	Ambiente protetto	Tipo di rivaccinazione
Reazioni locali gravi	SI	SI per le reazioni di tipo allergico *	Vaccini con antigeni singoli o dosi frazionate (vedi testo)
Reazioni allergiche sistemiche	SI	SI	Protocolli con dosi frazionate o desensibilizzazione
Pianto prolungato	SI	NO	Stesso vaccino o vaccini con antigeni singoli + paracetamolo o ibuprofen
Febbre >40°C	SI	NO	Stesso vaccino o vaccini con antigeni singoli + paracetamolo o ibuprofen
Ipotonia-iporesponsività	SI	NO	Stesso vaccino o vaccini con antigeni singoli
Convulsioni febbrili	SI	NO	Stesso vaccino + paracetamolo
Piastrinopenia	SI	NO	Vaccini con antigeni singoli
Sindrome di Guillan Barré	Valutare nel singolo caso	NO	Vaccini con antigeni singoli

* Non esiste consenso sul fatto che reazioni locali gravi siano un fattore di rischio per successivi incidenti anafilattici. Per questo alcuni autori consigliano di effettuare la vaccinazione normalmente, senza ricorrere all'ambiente protetto. Quello che è importante sottolineare è che il bambino può e deve proseguire con il regolare calendario vaccinale. Qualora il pediatra o il servizio vaccinale non possano o non vogliano procedere alla vaccinazione, la struttura protetta potrà offrire il suo supporto, in modo che il bambino non perda l'opportunità di essere vaccinato.

Tabella 2 Classificazione dei gradi di severità dell'asma. PEF, picco di flusso espiratorio; FEV₁, volume espiratorio forzato in un secondo.

Gradi di severità dell'asma	Frequenza diurna dei sintomi	Frequenza notturna dei sintomi	PEF o FEV ₁ (Variabilità del PEF)
I grado <i>Intermittente</i>	<1/settimana Asintomatico e con normale PEF nel periodo tra gli attacchi	<2 volte al mese	>80% (<20%)
II grado <i>Lieve, persistente</i>	>1/settimana <1/giorno Gli attacchi possono interferire sull'attività	>2 volte al mese	>80% (20-30%)
III grado <i>Moderato, persistente</i>	Quotidiano Gli attacchi interferiscono sull'attività	>1 volta a settimana	60-80% (>30%)
IV grado <i>Grave, persistente</i>	Continuo Attività fisica limitata	Frequente	<60% (>30%)

Il primo passo da compiere nella struttura specializzata è quindi quello di confermare il sospetto di reazione allergica utilizzando test diagnostici, cutanei o ematochimici (rispettivamente *prick test* o CAP-RAST) per i singoli componenti del vaccino (antigeni vaccinali quali anatossina tetanica, antibiotici quali neomicina o kanamicina, contaminanti quali uovo, gelatina o lattice). La presenza di un test cutaneo (ad esempio un *prick test*) positivo per il vaccino puro sospettato della reazione avversa conferma la presenza di una reazione IgE mediata ma non indica quale componente del vaccino possa essere responsabile della reazione.

Qualora sia stato possibile individuare l'antigene che ha causato la reazione allergica si cercherà un vaccino che non contenga tale antigene. Questo però in molti casi non è possibile, o perché i contaminanti sono presenti in tutte le preparazioni anche di diverse ditte farmaceutiche o perché l'antigene che ha causato la reazione allergica è proprio l'antigene contro cui si vuole ottenere immunizzazione (ad es. anatossina tetanica). In questo caso, per non privare il bambino dell'opportunità di essere protetto dalla malattia si potrà somministrare il vaccino mediante schemi di vaccinazione-desensibilizzazione (Tabella 3).

La desensibilizzazione (D) a vaccini è un procedimento particolare nel quale si utilizza il vaccino cui il paziente stesso in precedenza era risultato allergico. La D permette di ottenere, tramite la somministrazione sequenziale di dosi sempre cre-

scenti del vaccino, il passaggio da una condizione di alta sensibilità ad una situazione di tollerabilità. La D viene effettuata in un periodo di tempo variabile da soggetto a soggetto (da poche a molte ore), iniziando con dosi molto piccole ed aumentandole progressivamente. L'intervallo tra ogni dose è di 20 minuti. La differenza nella durata dei diversi protocolli dipende essenzialmente dalla diluizione iniziale: quanto maggiore è questa, infatti, tanto più numerose saranno le dosi da somministrare per raggiungere la dose completa del vaccino. Generalmente la dose somministrata ogni volta è due-dieci volte superiore rispetto a quella tollerata nella somministrazione precedente (Tabella 3). Il raggiungimento della dose totale del vaccino può quindi necessitare un periodo di tempo anche di molte ore. Il bambino deve essere tenuto sotto controllo durante tutto il periodo della D.

La D deve essere eseguita con molta cautela, in ambiente protetto e deve essere effettuata da personale esperto anche nel fronteggiare la comparsa di eventuali reazioni avverse. È necessario tenere a disposizione farmaci (adrenalina, antistaminici e steroidi per uso orale e parenterale, beta₂-agonisti) e strumenti (bombola di ossigeno, ambu, cannule per intubazione, se il personale sa usarle) per trattare reazioni avverse anche gravi come l'anafilassi. Le complicanze in corso di D possono essere lievi (eruzioni e/o prurito cutaneo) o severe (broncospasmo e/o ipotensione). Controindicazione, anche se non assoluta, all'esecuzione di D è l'anamnesi di reazione cutanea grave (eritrodermia, dermatite esfoliativa, necrolisi tossica epidermica o sindrome di Lyell, sindrome di Stevens-Johnson) a seguito della precedente vaccinazione.

Come già detto, le più frequenti reazioni allergiche a vaccino sono legate ai componenti presenti nel vaccino stesso fra i quali ricordiamo: gelatina, proteine dell'uovo, proteine del latte vaccino (caseina), neomicina, kanamicina, tiomersal.

Si è spesso parlato dell'allergia all'uovo, che ancora oggi è uno dei principali motivi che inducono a non effettuare o ritardare una vaccinazione. Questo problema è particolarmente importante per il vaccino antinfluenzale ed anti-MPR che possono contenere tracce di uovo. Una revisione di 51 lavori presenti in letteratura (2) ha messo in evidenza come le reazioni cardiovascolari fossero molto più frequenti tra i bambini non allergici all'uovo che in quelli con allergia a tale allergene;

Tabella 3 Schema di desensibilizzazione-vaccinazione con tossoide tetanico.

N° dose	Volume (ml)	Diluizione	Somministrazione (ogni 20 minuti)
1	0,02	1:1.000	Intradermo
2	0,02	1:100	Intradermo
3	0,02	1:10	Intradermo
4	0,02	1:10	Sottocute
5	0,10	1:10	Sottocute
6	0,05	Pura	Sottocute
7	0,10	Pura	Sottocute
8	0,15	Pura	Sottocute
9	0,20	Pura	Sottocute

inoltre fra i bambini allergici all'uovo che avevano avuto reazioni cardiorespiratorie la metà erano allergici anche alla gelatina ad indicare che non è sempre l'uovo il principale responsabile delle reazioni avverse. Pertanto oggi tutti gli studiosi concordano nel dire che l'allergia all'uovo non rappresenta assolutamente una controindicazione ad eseguire vaccinazioni anche con preparati contenenti come contaminanti proteine dell'uovo.

La vaccinazione in ambiente protetto per i bambini allergici all'uovo deve essere raccomandata solo se hanno una storia di anafilassi o di asma cronico grave, tutti quelli invece che hanno avuto reazioni di minore intensità possono eseguire il vaccino senza particolari precauzioni (2, 3). È stato inoltre dimostrato che pazienti con allergia all'uovo possono ricevere senza alcun rischio un vaccino contenente una quantità di proteine dell'uovo $<1,2 \mu\text{g/ml}$ (4). L'allergia a neomicina o altri antibiotici è causa di allergie in un numero limitatissimo di casi (esistono solo *report* aneddotici). Non ci sono studi invece su allergia ad adiuvanti.

Si può riassumere dicendo che in presenza di pregresse gravi reazioni allergiche a tali componenti è consigliabile la vaccinazione in ambiente protetto.

Le vaccinazioni nel bambino con malattia cronica

È noto che la maggior parte delle malattie infettive può aggravare o complicare il quadro di molte malattie croniche (cardiopatie, asma bronchiale grave persistente, malattie metaboliche, polmonari, renali); per questo motivo ai bambini affetti da tali patologie non solo devono essere somministrate tutte le vaccinazioni presenti nel calendario vaccinale dell'infanzia, ma anche vaccinazioni facoltative, oltre le obbligatorie, come le vaccinazioni anti-Hib, influenza, pneumococco, pertosse.

Nei bambini non vaccinati affetti da *pneumopatia cronica* l'incidenza di malattie respiratorie acute è estremamente elevata e lo è particolarmente nei bambini di età inferiore a 6 anni. Molti studi sono stati condotti sugli asmatici, ma i risultati sono tuttora contrastanti. Alcuni autori hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale ha un'efficacia protettiva contro qualunque forma respiratoria del 27% (e del 55% nei bambini <6 anni) (5). Secondo altri studi, invece, il vaccino antinfluenzale non sembrerebbe in grado di ridurre, in bambini asmatici, né il numero di visite pediatriche, né il

numero degli episodi, né la loro gravità (6).

È stato avanzato il dubbio che la vaccinazione antinfluenzale potesse facilitare l'insorgenza di episodi di asma. In realtà questo è stato escluso da uno studio condotto su oltre 2.000 soggetti affetti da asma cronico, anche se, secondo gli stessi autori, non è ancora chiaro se la vaccinazione determini una significativa riduzione del numero degli episodi asmatici associati ad influenza (7, 8). Quando il bambino con pneumopatia cronica ha una storia di nascita pretermine (meno di 37 settimane di gestazione) o con basso peso alla nascita, non è necessario cambiare in alcun modo il protocollo di vaccinazione. I pretermine e i piccoli per l'età gestazionale devono essere vaccinati secondo la loro età cronologica e non secondo l'età corretta (9). L'unica differenza, secondo alcuni autori, è rappresentata dal vaccino dell'epatite B, che sembra risultare meno immunogeno in bambini di peso molto basso. Si suggerisce pertanto di vaccinare per epatite B solo quando il bambino ha raggiunto almeno i 2.000 g di peso. Unica eccezione è il figlio di madre HBsAg positiva, che dovrà comunque essere vaccinato alla nascita e che potrà ricevere, eventualmente, una dose aggiuntiva se il titolo anticorpale raggiunto non dovesse essere protettivo (10).

È possibile che la pneumopatia cronica sia una delle manifestazioni cliniche del bambino con deficit immunologico. La vaccinazione nel bambino *immunocompromesso* è un problema importante sia perché alcuni vaccini possono rappresentare un rischio, sia per la scarsa risposta anticorpale che si può avere e quindi la scarsa efficacia della vaccinazione stessa.

Una regola generale che ci può aiutare nella nostra esperienza quotidiana è quella di ricordare che un vaccino ucciso non potrà mai essere dannoso e quindi potrà essere somministrato anche a pazienti con immunodeficit. Tuttavia la risposta immunitaria può non essere adeguata. Per quanto riguarda i vaccini vivi, il vaccino anti-morbillo-parotite-rosolia può essere somministrato a bambini HIV-1 positivi o a bambini con sindrome di DiGeorge, che hanno un deficit essenzialmente a carico delle cellule T (11, 12).

È importante vaccinare anche per morbillo-parotite-rosolia, influenza e varicella i contatti sani, familiari o fratelli, per prevenire la trasmissione di eventuali malattie al soggetto immunocompromesso. Benché questo non sia più un problema italiano, è

necessario ricordare che i contatti non devono invece essere vaccinati con virus polio vivo attenuato tipo Sabin (OPV) in quanto il ceppo vaccinale può essere trasmesso al paziente.

I bambini possono essere immunodepressi perché sottoposti a *terapia steroidea*. A questo proposito si può ricordare che non è assolutamente una controindicazione ad alcun vaccino (vivo o ucciso) la terapia corticosteroidica topica (via cutanea, inalatoria, intrarticolare...) o la terapia orale con dosaggi inferiori a 2 mg/Kg/die di prednisone (o comunque inferiori a 20 mg/die in totale) per brevi periodi oppure pari a 2 mg/Kg/die a giorni alterni. È invece opportuno attendere tre mesi per tutti i vaccini in caso di terapia orale superiore a 2 mg/kg/die di prednisone per oltre 15 gg (o comunque superiori a 20 mg/die in totale). Questo suggerimento è cautelativo e riguarda, per i vaccini vivi, la sicurezza e per vaccini vivi e uccisi, l'efficacia.

È bene, per concludere, ricordare brevemente alcune false controindicazioni, tra cui la storia di convulsioni febbrili, che talvolta portano a non vaccinare un bambino affetto da condizioni di rischio. In effetti in bambini con storia familiare di *convulsioni* non esiste nessuna controindicazione alle vaccinazioni. Se il bambino ha presentato episodi di convulsioni febbrili non deve rimandare nessuna vaccinazione, non ci sono controindicazioni all'immunizzazione. È opportuno solo fare una profilassi antipiretica subito dopo il vaccino e per la durata di 2 giorni (per tutti i vaccini), e nel caso di rialzo feb-

brile dopo vaccino per morbillo-parotite-rosolia.

Per quanto riguarda la presenza di *encefalopatia progressiva*, è bene soppesare, in ogni caso, il rischio/beneficio della vaccinazione. È certo che, se un vaccino può rappresentare una certa condizione di rischio, la malattia da virus selvaggio è sicuramente un rischio molto superiore. È importante pertanto valutare ogni singolo caso separatamente.

Si può concludere quindi sottolineando ancora una volta l'importanza della pratica vaccinale per i bambini sani, a cui dovrebbero essere somministrati tutti i vaccini raccomandati, ma a maggior ragione anche per i bambini affetti da malattie croniche (per esempio disturbi cardiorespiratori, allergici, ematologici, metabolici, renali e affetti da fibrosi cistica o diabete mellito) che hanno maggior rischio di gravi manifestazioni e complicazioni da infezioni comuni. È opportuno vaccinare comunque, con la dovuta cautela, anche i bambini con disturbi immunitari in quanto potranno avere conseguenze più importanti legate alla malattia piuttosto che al vaccino. Per i casi affetti da gravi immunodeficienze, rivolgersi al centro di immunologia che segue il bambino ci potrà dare un suggerimento dell'entità della compromissione del sistema immunitario e quindi dell'opportunità o meno della vaccinazione.

Questa fiducia nelle vaccinazioni deve essere diffusa nella popolazione e per fare ciò è importante che venga trasmessa con convinzione dal pediatra

Bibliografia

a tutti i genitori.

1. Klein N, Morgan K, Wansbrough-Jones MH. *Parents' beliefs about vaccination: the continuing propagation of false contraindications.* BMJ 1989; 298: 1687.
2. Khakoo GA, Lack G. *Recommendation for using MMR vaccine in children allergic to eggs.* BMJ 2000; 320: 929-932.
3. Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, et al. *Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination.* Pediatrics 2001; 107: 27.
4. James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. *Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy.* J Pediatr 1998; 133: 624-628.
5. Smits AJ, Hak E, Stalman WA, et al. *Clinical effectiveness of conventional influenza vaccination in asthmatic children.* Epidemiol Infect 2002; 128: 205-211.
6. Bueving HJ, Bernsen RM, deJongste JC, et al. *Influenza vaccination in children with asthma: randomized double blind placebo controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 488-493.
7. The American Lung Association Asthma Clinical Research centers. *The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma.* NEJM 2001; 345: 1529-1536.
8. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. *Vaccines for preventing influenza in people with asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): cd000364.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Disease. *Immunization of preterm and low birth weight infants.* Pediatrics 2003; 112: 193-198.
10. Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. *Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendation for delayed immunization.* Pediatrics 1999; 103: e14.
11. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. *Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus.* Bull World Health Organ 2003; 81: 61-70.
12. Azzari C, Gambineri E, Resti M, et al. *Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome).* Vaccine 2005; 23: 1668-1671.

Marzia Duse

Clinica Pediatrica, Università "La Sapienza", Roma

Gli immunostimolanti: utili o inutili?

Immunostimulants: useful or useless?

Parole chiave: infezioni respiratorie ricorrenti, immunostimolanti

Key words: *recurrent respiratory infections, immunostimulants*

Riassunto. I derivati batterici e i probiotici sono gli immunostimolanti più frequentemente impiegati per la prevenzione delle infezioni ricidivanti. La comprensione dei meccanismi sottesi alla immunità naturale e alla infiammazione ha creato nuovi presupposti e nuovo razionale al loro impiego, ma i risultati clinici ottenuti sono spesso deludenti. Tuttavia gli studi effettuati fino ad ora non consentono di trarre conclusioni definitive e di asserire o negare con certezza che gli immunostimolanti riducono in misura clinicamente rilevante il numero delle infezioni respiratorie: nei pochi studi metodologicamente ineccepibili non si rileva una significativa efficacia e negli altri l'efficacia è modesta, spesso clinicamente irrilevante e di breve durata (limitata al periodo di somministrazione). Solamente studi rigorosi -tanto nella selezione casistica, quanto nel disegno del trattamento, del *follow-up* e degli obiettivi clinici- potranno verificare con certezza la reale efficacia degli immunostimolanti nel controllo delle infezioni respiratorie.

Summary. *Children with respiratory infections are most frequently treated with bacterial extracts or with probiotics, although the use of immunostimulants in the prevention of recurrent respiratory tract infections is still controversial. The understanding around the molecular bases of natural immunity and inflammation has provided renewed interest in the possible mechanisms of action and in the potential clinical usefulness of these products. However, the results of most clinical trials are disappointing. A limited clinical efficacy has been reported in a few studies, but in sum the evidence available is still insufficient, and more rigorous studies are necessary.*

Accettato per la pubblicazione il 2 febbraio 2006.

Corrispondenza: Prof.ssa Marzia Duse, Clinica Pediatrica, Università "La Sapienza", Viale Regina Elena 324 - 00161 Roma; e-mail: marzia.duse@gmail.com

Introduzione

Le infezioni respiratorie ricidivanti (IRR) sono il problema in assoluto di più frequente riscontro nella pratica pediatrica e costituiscono un importante capitolo di spesa sanitaria. Nei paesi sviluppati ad esempio è stato calcolato che circa il 25% dei bambini sotto l'anno e il 18% dei bambini sotto i 4 anni soffrono di infezioni ricorrenti che sono responsabili di significativa morbilità, di assenteismo scolastico e di perdite di giorni di lavoro per i familiari (1, 2).

Nella maggior parte dei casi riconoscono fattori favorevoli che contribuiscono a rendere il bambino "fisiologicamente" più suscettibile: dall'esposizione al fumo passivo alla frequenza di comunità scolastiche, soprattutto l'asilo nido o la scuola materna

che espongono i bambini a veri e propri aerosol di germi -virus e batteri- con altissima probabilità di contrarre infezioni. In misura minore anche la presenza di fratelli maggiori che frequentano la scuola, le basse condizioni economiche e i disagi sociali o la scarsa igiene contribuiscono indirettamente o direttamente a favorire il ricorrere ostinato delle infezioni (3). Alcuni di questi fattori sono modificabili, ma per la maggior parte non si può intervenire: le esigenze della moderna famiglia -madre lavoratrice- sono tali da rendere inevitabile da un canto la precoce socializzazione dei figli e dall'altro la richiesta di salute, di avere cioè presidi atti a diminuire la frequenza delle infezioni respiratorie che ne potrebbero derivare.

Il pediatra dunque, dopo aver maturato la decisione che non vi sono sottostanti patologie sulla base soprattutto della propria esperienza personale e di eventuali e banali esami di primo livello, si trova di fronte al dilemma di quali presidi attuare per profilassare le recidive delle infezioni: tra i molti approcci possibili, il ricorso all'impiego degli immunostimolanti è di grande attualità (4).

In realtà gli immunostimolanti vengono prescritti e utilizzati da molti anni e comprendono una vasta gamma di preparazioni di cui molte ormai abbandonate. Tuttavia gli immunomodulanti hanno ricevuto recentemente nuovo smalto e grande impulso a seguito del riconoscimento degli esatti meccanismi che sottendono l'immunità naturale che hanno rimesso in discussione e hanno fornito le basi teoriche per il razionale del loro impiego (5).

Con i moderni strumenti critici a disposizione (EBM), possiamo valutare se vi siano dati sufficientemente validi e forti a supporto della reale efficacia clinica degli immunostimolanti e quindi se hanno un reale campo applicativo.

Gli immunostimolanti

Gli immunostimolanti comprendono una vasta gamma di preparati: i derivati batterici o micotici, i prodotti di sintesi, i probiotici e gli immunomodulanti biologici.

Le preparazioni batteriche possono contenere isolatamente BCG o *Corynebacterium parvum*, *Haemophilus influenzae* o *Bacillus subtilis*, oppure estratti batterici e polibatterici o ancora derivati batterici o micotici ben caratterizzati come MDP, peptidoglicani, glicoproteine della *Klebsiella pneumoniae* o dell'*Escherichia coli*, LPS o bestatina.

I preparati di sintesi sono rappresentati dal levamisolo, metisoprinolo, polinucleotidi (poly A:U, poly I:C), timopentina e pidotimod.

Tra gli immunomodulanti biologici vanno annoverati i cosiddetti ormoni timici (TP-I, leucotrofina), gli interferoni e le citochine, mentre i probiotici sono costituiti da batteri della flora intestinale, non patogeni e che hanno la capacità di resistere all'azione dell'acidità gastrica e dei sali biliari mantenendo la capacità di colonizzare la mucosa intestinale: i più utilizzati sono i *Bifidobatteri* e i *Lattobacilli casei* (6).

I probiotici possono essere supplementati dai cosiddetti prebiotici (generalmente carboidrati)

che fungono da substrati che promuovono lo sviluppo della normale microflora intestinale a formare i cosiddetti simbiotici (7).

Il meccanismo d'azione ipotizzato varia ovviamente a seconda della categoria di immunostimolanti: per i composti di sintesi si invoca la capacità di interferire con il rilascio e la presentazione dell'antigene, per le interleuchine la capacità di attivare i linfociti, per gli ormoni timici di maturare i T linfociti mentre i derivati batterici e i probiotici potenzierebbero l'immunità innata (8).

Proprio gli avanzamenti nella conoscenza dei meccanismi della immunità innata hanno di fatto rimesso in piena discussione il ruolo biologico degli immunostimolanti, sulla ipotesi che i derivati batterici e i probiotici possano agire da PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) (9). I PAMPs sono strutture molecolari caratteristiche, comuni a molti patogeni ma non espresse dall'ospite, che vengono riconosciute da molecole recettoriali solubili o espresse sulla membrana cellulare dei macrofagi e in genere delle cellule che presentano l'antigene (PRR: Pattern Recognition Receptor) (10).

Come evidente in *tabella 1*, gran parte di questi recettori è costituito dalla famiglia dei Toll-Like Receptor; molecole di recente individuazione che svolgono un ruolo chiave per la funzione di riconoscimento e di attivazione della immunità innata (10). Quando i batteri penetrano nell'organismo, i PAMPs presenti sulla loro superficie vengono legati specificamente ai corrispondenti PRR che attraverso la porzione intracitoplasmatica, attivano

Tabella 1 Elenco dei patogeni e dei PAMP (Pathogen associated molecular pattern) espressi in superficie con i corrispondenti ligandi PRR (Pattern Recognition Receptors). LPS, lipopolisaccaride; LTA, acido lipoteicoico; LAM, lipoarabinomanno; LPB, ligando proteine batteriche; BLP, proteine batteriche; PTG, peptidoglicani; MBL, lectine leganti il mannano.

PAMP	Patogeno (i)	PRR
LPS	Gram-negativi	LBP, CD14, TLR4
BLP	Schizomiceti (M. tuberculosis, Mycoplasma...)	TLR2
LTA e PTG	Gram-positivi	TLR2
LAM	Micobatteri	TLR2
Mannani mannoproteine	Funghi, lieviti virus, schizomiceti	MBL
Oligonucleotidi CpG	Batteri	TLR9

all'interno del macrofago l'NF κ B e la cascata di eventi enzimatici che porta in ultima analisi alla produzione di proteine e mediatori dell'infiammazione come citochine proinfiammatorie (TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, GM-CSF, G-CSF, M-CSF), chemochine (IL-8, MCP 1, eotassina), enzimi proinfiammatori (iNOS; COX-2), molecole di adesione (ICAM-1; VCAM-1; E-selectine) e proteine recettoriali (IL-2R -catena α -; TCR -catena β -).

Molto probabilmente anche gli immunostimolanti composti da batteri o prodotti batterici contengono PAMPs dal più al meno purificati, alcuni dei quali si sono dimostrati in grado di agire da "adiuvanti" della risposta immunitaria o da attivatori policlonali dei B linfociti di memoria (11).

La loro attività è stata particolarmente studiata nei probiotici che hanno in effetti dimostrato efficacia tanto nella cura che nella prevenzione delle infezioni intestinali (12).

La barriera intestinale controlla il trasporto degli antigeni e l'integrità della funzione dipende da numerosi fattori che sinergicamente contrastano la colonizzazione dei patogeni, eliminano le sostanze estranee e regolano la risposta immunitaria (13). La maggior parte degli antigeni viene degradata dalle proteasi intestinali che ne riducono così il potere antigenico, viene processata e presentata alle cellule immunocompetenti presenti nelle strutture linfatiche associate alla mucosa come i linfonodi mesenterici, le placche di Peyer, i follicoli linfatici nonché i T linfociti isolati che si trovano dispersi nell'epitelio, nella lamina propria e nei siti secretori (14). Il tessuto linfatico associato all'intestino (GALT) fa parte del sistema linfatico associato alle mucose -o MALT- e quindi quanto accade nell'intestino si riflette anche sulle altre mucose, lacrimale, polmonare salivare e mammaria con -tra l'altro- la produzione di IgA secretorie di diversa specificità (11, 15).

Gli immunostimolanti e i dati EBM

Come si è visto gli immunostimolanti contengono in realtà preparati quanto mai eterogenei e considerarne l'efficacia nella loro globalità è difficile e in qualche misura artificioso.

Il primo studio di rilevanza che analizza l'abbondantissima letteratura sull'argomento è di Berber che nel 2001 ha pubblicato i risultati di una revisione sistematica della letteratura sull'argomento (16), separando e confrontando i trial randomizzati e

controllati in doppio cieco versus placebo (RCT) fino ad allora pubblicati per ogni preparato: i prodotti utilizzati in RTC pubblicati -quindi presi in considerazione- erano LW50020, OM-85 BV, pidotimod, RU41740, estratti ribosomali e timomodulina. La maggior parte degli studi ne dimostra una modesta efficacia a fronte di 4 che non riportano alcun vantaggio nell'impiego degli immunostimolanti; il dato tuttavia più interessante è che uno solo tra tutti gli RTC selezionati segue perfettamente criteri di rigore metodologico e questo appunto non rileva differenze statisticamente significative tra gruppo trattato e placebo (16). Collet aveva somministrato a bambini con infezioni ricorrenti una capsula al dì per 10 giorni al mese per tre mesi consecutivi (seguito quindi la posologia indicata) e li aveva poi osservati per altri 4 mesi e mezzo: dei 210 bambini che avevano assunto il preparato attivo, il 26,7% ha presentato infezioni contro il 33,8% dei 213 che avevano assunto placebo: la differenza non ha significatività statistica ($p=0,138$) (17). Analogo schema terapeutico -e preparato- è oggetto di altri 2 studi (che Berber considera non ottimali, ma "accettabili") che dimostrano l'efficacia della terapia, Ahrens con debole significatività (155 bambini, con riduzione da 4,04 a 3,75 episodi, $p=0,03$) e Jara invece con forte significatività (199 bambini, con riduzione da 2,9 a 1,4 episodi, $p<0,0001$) (18, 19). Va notato che l'ambientazione dello studio di Jara è molto particolare, trattandosi di un orfanotrofio. Altri RCT si riferiscono invece a preparati diversi, ma, al di là delle singole valutazioni -più frequentemente positive- i dati cumulativi dimostrano una globale efficacia degli immunostimolanti nel ridurre il numero di infezioni -riduzione cumulativa del 42%- (16). Tuttavia gli autori precisano anche che l'efficacia si rileva solo nella popolazione pediatrica normale e sana e, quando l'analisi si restringe ai soggetti a rischio non emergono differenze statisticamente significative per frequenza, durata e gravità delle infezioni tra i soggetti trattati con immunostimolanti e il gruppo placebo: se ne conclude che gli immunostimolanti non sono in grado di prevenire le infezioni nei soggetti a alto rischio. Anche se questa meta-analisi è stata co-firmata dal Medical Manager di una industria farmaceutica -ed è quindi gravata da un pesante sospetto di conflitto di interesse- tuttavia gli AA hanno l'onestà di esplicitare i limiti della loro stessa analisi: moltissimi studi

-150!-, pur indicizzati, si sono dovuti scartare perché non avevano utilizzato una metodologia scientificamente accettabile (studi in aperto, non randomizzati, osservazionali, etc.). Anche dei 27 lavori che rispondevano ai criteri di RCT, la più parte era di scarso rigore scientifico e pubblicata su riviste a basso impatto. Rari i trial che descrivevano i criteri di selezione dei pazienti e gli strumenti utilizzati per monitorare gli episodi infettivi, anche perché mancano criteri standardizzati per la definizione di infezioni respiratorie ricorrenti. Inoltre viene segnalata, e con un certo sgomento, la grande difformità nella selezione dei test per la valutazione: spesso i prescelti sono opinabili; la rilevanza biologica dei riscontri è incerta e quella clinica è enfatizzata; infine l'elaborazione statistica è spesso impropria rispetto al campione.

Le conclusioni ne vengono di conseguenza: i dati suggeriscono un certo ruolo "protettivo" degli immunostimolanti rispetto alle infezioni, ma la rilevanza del vantaggio clinico è modesta: servono perciò ulteriori RCT -e rigorosi- per dare una risposta certa.

Contemporaneamente alla meta-analisi, e perciò non compresa nell'analisi comparativa, viene pubblicata l'esperienza di Gutierrez che tratta 54 bambini con OM-85 (a posologia più aggressiva: 1 capsula al giorno per il primo mese seguita da 1 capsula 10 giorni/mese) in due cicli a distanza di 6 mesi e osserva una riduzione degli episodi/bambino/anno da 8 (nel gruppo placebo) a 5 nel gruppo attivo ($p < 0,001$). Tuttavia stranamente la media delle infezioni respiratorie differisce significativamente ($p < 0,05$) tra gruppo attivo e gruppo placebo solamente nei mesi estivi (maggio-agosto) (20).

In seguito Schaad, con analoga posologia, ma in un solo ciclo, tratta 232 bambini di 3-8 anni con ≥ 3 URTI nell'anno precedente e riporta a 6 mesi una media cumulativa di 2,1 infezioni nel gruppo attivo e di 2,5 nel gruppo placebo con una differenza di 0,4 ($p < 0,05$). Inoltre meno bambini trattati con immunostimolanti rispetto al gruppo placebo presentano infezioni ricorrenti nei 5 mesi di trattamento e la differenza è statisticamente significativa, ma la significatività viene persa al 6° mese, non appena viene sospesa la terapia (21). In ambedue i lavori inoltre compaiono o tra gli autori o tra gli sponsor, aziende produttrici, con potenziale conflitto di interessi.

Una seconda revisione è stata fatta da Bellanti che ha rivisto i risultati di 19 studi che hanno coinvol-

to 2.117 pazienti di cui 1.062 trattati con estratti ribosomali (22). La fonte di questi lavori tuttavia è piuttosto insolita: i dati sono infatti tratti dal file di registrazione del prodotto. Anche se si tratta di studi clinici controllati e randomizzati in doppio cieco verso placebo, di fatto si sono svolti dal 1983 al 1994 e di questi solo 7 sono stati oggetto di pubblicazione, in due casi di abstract (23-29). Anche se tutti i risultati sono ampiamente soddisfacenti, è impossibile rivedere criticamente piano sperimentale, analisi statistica e caratteristiche della popolazione in studio, trattandosi di esperienze non pubblicate.

Più recentemente sono stati pubblicati altri lavori sull'efficacia degli immunostimolanti, ma molti sono in aperto, con tutti i limiti metodologici cui abbiamo fatto cenno, altri sono stranamente ambientati (monastero) e/o riguardano popolazione adulta (30-34). Anche questi ultimi studi concordano nel rilevare una modesta efficacia che oltre a tutto viene valutata per periodi di osservazione sempre molto brevi, confermando l'impressione che quando anche gli immunostimolanti proteggessero dalle infezioni, questa protezione dura fintanto che vengono somministrati.

Le conclusioni oggi sono dunque in perfetto accordo con quanto Miceli Sopo (comunicazione orale, non pubblicata) ha concluso nel 2003 al termine di un'accurata revisione critica della letteratura sull'argomento:

- non ci sono evidenze sufficienti per affermare definitivamente che gli immunomodulanti-immunostimolanti "da banco", globalmente considerati, riducano il numero degli episodi infettivi delle vie aeree in bambini a rischio di IRR in misura clinicamente rilevante;
- alcuni dati suggeriscono che il modesto effetto protettivo si espliciti solamente per il periodo in cui il farmaco viene somministrato;
- queste osservazioni tuttavia rimangono ipotesi sostenute da dati preliminari, che meritano di essere verificate in studi metodologicamente ineccepibili.

I probiotici

L'efficacia preventive dei probiotici è stata studiata sia in modelli animali che nell'uomo. Nel topo è stato dimostrato che la dieta, supplementata con lattobacillo casei (LC) e yogurt, comporta più efficiente e rapida eliminazione dello *Pseudomonas*

aeruginosa; inoltre LC aumenta l'attività fagocitica e dei macrofagi alveolari nonché i livelli di IgA e IgM nel liquido di lavaggio bronchiale, ed in misura dose dipendente (35). Questi effetti sono non sorprendenti se si considera che i probiotici sono miscele di batteri e che la esposizione ad antigeni batterici induce comunque e sempre -se il sistema immune è efficiente- la produzione di anticorpi specifici; resta invece ancora da dimostrare che questo abbia rilevanza clinica. Sempre in modelli animali è stato anche dimostrato che la somministrazione di LC *per os* attiva il sistema immunitario con riduzione del carico di virus influenzale nel lavaggio nasale, induce produzione di IFN e TNF da parte dei linfociti della mucosa nasale e attiva inoltre le cellule *natural killer* degli splenociti.

Per quanto riguarda la ricaduta clinica del probiotico, anche una attenta scorsa della letteratura fa emergere solo pochi trial clinici. Guarino ha trattato con probiotici un numero limitato di bambini con fibrosi cistica colonizzati da *Pseudomonas* e ha osservato riduzione del numero degli episodi di esacerbazione respiratoria e miglioramento dei parametri della funzione respiratoria con riduzione del ricorso a ricoveri ospedalieri e del consumo di antibiotici (36).

Un secondo studio assai rilevante soprattutto per la numerosità casistica riguarda 571 bambini di età compresa tra 1 e 7 anni che frequentavano comunità scolastiche con alta incidenza di IRR (37). In questo studio Hatakka et al. segnalano un'importante diminuzione degli episodi di otite media acuta (OMA) (23%) e dei giorni di scuola persi per infezione: la significatività tuttavia si annulla per entrambe i parametri se i dati vengono aggiustati per l'età a significare che è proprio questa la variabile più importante in grado di influenzare la frequenza di infezioni e che i probiotici giocano un ruolo del tutto secondario, a dispetto della loro azione specifica. Gluck infatti in un altro elegante studio in doppio cieco su 209 volontari sani, ha dimostrato come la assunzione di probiotici (latte fermentato e addizionato di probiotici o meno -controlli-) per 3 settimane induca una significativa riduzione dei batteri potenzialmente patogeni ($p < 0,05$) nella flora nasale, confermando che gli eventi di immunomodulazione indotti a livello intestinale si riproducono in tutto il tessuto linfatico associato alle mucose (MALT) (38). Inoltre è probabilmente scorretto parlare genericamente di probiotici, dal momento che in commercio sono

presenti preparazioni assai eterogenee. Un gruppo di ricercatori israeliani ha dimostrato che differenti probiotici hanno efficacia diversa. In uno studio multicentrico che ha arruolato 141 bambini che frequentavano comunità infantili sono stati assunti *Bifidobacterium lactis* (BB-12) e *Lactobacillus reuteri*: nessuno dei due, in un arco di osservazione di 20 mesi comprendenti 2 stagioni invernali consecutive, ha dimostrato di ridurre in modo significativo le IRR anche aggregando i dati (39). Si sono invece ridotti in misura significativa le visite cliniche, i giorni di febbre e di diarrea nel gruppo che ha ricevuto *Lactobacillus reuteri*, a dimostrazione che alcuni di questi preparati possono svolgere una azione utile marginale per quanto riguarda le infezioni respiratorie e più rilevante per quanto riguarda le infezioni intestinali.

Infezioni in pazienti immunodepressi

L'effetto dei probiotici è stato valutato anche nei pazienti immunodepressi, come adiuvante alla terapia tradizionale con risultati incoraggianti. Nei pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato ad esempio, la supplementazione con probiotici in corso di alimentazione enterale post-trapianto ha ridotto in misura statisticamente significativa la frequenza di infezioni: solo il 3% dei pazienti trapiantati e supplementati ha avuto infezioni contro il 43% dei non supplementati (40). Analoghi promettenti risultati ha ottenuto Mego et al. che -sempre in doppio cieco- ha studiato 66 pazienti con tumori solidi o leucemia in trattamento antineoplastico: nel gruppo supplementato con probiotici non si sono osservati episodi di sepsi o di infezione (41). Incoraggianti ma non conclusivi risultati sono stati episodicamente riportati anche nella prevenzione delle infezioni sovrapposte a ferite chirurgiche (42), mentre una recente segnalazione di trattamento con simbiotici in un reparto di rianimazione ha dato risultati più ambigui: la somministrazione di simbiotici ha ridotto significativamente la presenza di batteri pericolosi nella flora intestinale dei pazienti critici, ma non ha portato un reale vantaggio clinico perché le complicanze settiche sono state sovrapponibili tra i supplementati e non.

Utili o inutili?

Si può concludere che gli immunostimolanti non

sono inutili, anche se hanno dimostrato una modesta efficacia -effetto paragonabile o appena superiore al placebo- nella prevenzione delle infezioni respiratorie, le evidenze sono comunque deboli e solo studi più solidi potranno dare una risposta definitiva. Inoltre i probiotici hanno efficacia nettamente superiore -e il loro impiego è quindi indicato- nel trattamento delle infezioni intestinali e della diarrea da antibiotici, mentre altre possibili applicazioni, come ad esempio la prevenzione della dermatite atopica, sono in via di definizione.

Difficile invece decidere quanto sono utili: oltre alla prevenzione delle infezioni delle vie urinarie o intestinali, in cui già si è visto che il ruolo dei probiotici è confermato, rimane da confermare la loro efficacia nella prevenzione delle infezioni respiratorie. È dunque indispensabile pianificare studi

metodologicamente corretti e rigorosi per verificare se e quali immunostimolanti sono dotati di una certa efficacia, a quale dosaggio e per quanto tempo esercitano la loro funzione protettiva. Dal momento che i presupposti teorici per la loro azione biologica sono validi, si tratta ora di saggiarne la reale efficacia e di studiare quali modifiche potrebbero renderli più efficaci: in questo senso l'impiego sperimentale di alcuni adiuvanti si è rivelato assai promettente. Non vanno infine trascurati i dati di sicurezza: mentre nell'ambito dei derivati batterici non vengono ad ora segnalati effetti collaterali di rilievo, per i probiotici vi sono alcune segnalazioni di sepsi e infezioni causate da lattobacilli indistinguibili da quelli somministrati *per os* -attraverso gastro-digiunostomia- in due bambini in condizioni critiche: bisogna dunque procedere con cautela e con la sempre costante attenzio-

Bibliografia

ne all'ottimale rapporto tra rischi e benefici, soprattutto nei bambini fortemente a rischio (43).

1. Current estimates from the National Health Interview Survey (1993). *Vital Health Stat* 10; 1-221

2. Graham MH. *The epidemiology of acute respiratory infections in children and responses in man after oral challenge by ribosomal immunostimulant*. *J Epidemiol Rev* 1990; 120: 149-178.

3. Bellanti JA. *Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients*. *Drugs* 1997; 54: 1-4.

4. Young RJ, Huffman S. *Probiotic use in children*. *J Pediatr Health Care* 2003; 17: 277-283.

5. Kwiatkowski D. *Susceptibility to infection*. *BMJ* 2000; 321: 1061-1065.

6. Caramia G. *I probiotici: da Metchnikoff alle attuali possibilità preventive e terapeutiche*. *Ped Med Chir* 2004; 26: 19-33.

7. Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, et al. *Influence of symbiotic containing Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium lactis Bb 12, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial*. *Clin Nutr* 2004; 23: 467-475.

8. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, et al. *Probiotics: effects on immunity*. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: S444-450.

9. Toka FN, Pack CD, Rouse BT. *Molecular adjuvants for mucosal immunity*. *Immunol Rev* 2004; 99: 100-112.

10. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. *Toll like receptors in the pathogenesis of human disease*. *Nat Immunol* 2004; 5: 975-979.

11. Mayer L. *Mucosal immunity*. *Pediatrics* 2003; 111: 1595-1600.

12. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis*. *Pediatrics* 2002; 109: 678-684.

13. Cebra JJ. *Influences of microbiota on intestinal immune system development*. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1046S-1051S.

14. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. *The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction*. *J Immunol* 1997; 159: 1739-1745.

15. Grönlund MM, Arvilommi H, Kero P, et al. *Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F186-192.

16. Berber A, Del-Rio-Navarro B. *Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 235-246.

17. Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, et al. *Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers*. *The Epicreche Research Group*. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 648-652.

18. Ahrens J. *Multicenter double-blind clinical trial with BronchoVaxom in children*. *Therapie Woche* 1984; 34: 3469-3475.

19. Jara-Perez JV, Berber A. *Primary prevention of acute respiratory tract infection in children using a bacterial immunostimulants: a double masked, placebo-controlled clinical trial*. *Clin Ther* 2000; 22: 748-759.

20. Gutierrez-Tarango MD, Berber A. *Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infection in children during 12 months*. *Chest* 2001; 119: 1742-1748.

21. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H; BV-Child Study Group. *Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infection of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study*. *Chest* 2002; 122: 2042-2049.

22. Bellanti JA, Olivieri D, Serrano E. *Ribosomal immunostimulation assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in children and adults*. *Biodrugs* 2003; 17: 355-367.

23. McCutcheon H, Fitzgerald M. *The public health problem of acute respiratory illness in child-care*. *J Clin Nurs* 2001; 10: 305-310.

- 24.** Garabedian EN, Dubreuil C, Triglia JC. *Effectiveness and tolerance of Ribomunyl tablets in preventing middle ear infections in children affected by S.O.M. [poster and abstract]. International Congress on Prevention of Infection; 1990 June; Nice.*
- 25.** Heikkinen T, Ruuskanen O, Ziegler T, et al. *Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media.* J Pediatr 1995; 126: 313-316.
- 26.** Pujol JL, Klein B, Godard P, et al. *Bacterial ribosomal immunostimulants prime alveolar macrophages in vivo to produce interleukin 1 in vitro.* Chest 1991; 100: 644-645.
- 27.** Luini W, De Rossi M, Licciardello L, et al. *Chemotactic cytokine gene expression and production induced in human monocytes by membrane proteoglycans from Klebsiella pneumoniae.* Int J Immunopharmacol 1991; 13: 631-637.
- 28.** Allavena P, Erroi A, Pirelli A, et al. *Stimulation of cytotoxic and non-cytotoxic functions of natural killer cells by bacterial membrane proteoglycans and ribosomes.* Int J Immunopharmacol 1989; 11: 29-34.
- 29.** Lacomme Y, Narcy P. *Prevention par immunotherapie ribosomale des episodes de surinfection recidivante de la sphere O.R.L. chez l'enfant: resultats cliniques d'une etude multicentrique.* Immunologie Med 1985; 11: 73-75.
- 30.** Macchi A, Vecchia LD. *Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections.* Arzneimittelforschung 2005; 55: 276-281.
- 31.** Carlsson G, Ahlin A, Dahllof G, et al. *Efficacy and safety of two different rG-CSF preparations in the treatment of patients with severe congenital neutropenia.* Br J Haematol 2004; 126: 127-132.
- 32.** Tricarico D, Varricchio A, D'Ambrosio S, et al. *Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. A randomized, double-blind clinical trial.* Arzneimittelforschung 2004; 54: 57-63.
- 33.** Pozzi E, Serra C. *Efficacy of Lantigen B in the prevention of bacterial respiratory infections.* Monaldi Arch Chest Dis 2004; 61: 19-27.
- 34.** Jareoncharsri P, Bunnag C, Tunsuriyawong P, et al. *An open-label, prospective study of an oral polyvalent bacterial lysate (Luivac) in the treatment of recurrent respiratory tract infections in Thai patients.* Asian Pac J Allergy Immunol 2003; 21: 223-230.
- 35.** Johnson-Henry KC, Nadjafi M, Avitzur Y, et al. *A melioration of the effects of Citrobacter rodentium infection in mice by pretreatment with probiotics.* J Infect Dis 2005; 191: 2106-2117.
- 36.** Guarino A, Bruzzese E. *I probiotici: indicazioni certe e potenziali meccanismi d'azione.* Prospettive in Pediatria 2001; 31: 309-320.
- 37.** Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, et al. *Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial.* BMJ 2001; 322: 1327-1332.
- 38.** Glück U, Gebbers J-O. *Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, and -hemolytic streptococci).* Am J Clin Nutr 2003; 77: 517-520.
- 39.** Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. *Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents.* Pediatrics 2005; 115: 5-9.
- 40.** Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. *Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation-a randomized, double-blind trial.* Am J Transplant 2005; 5: 125-130.
- 41.** Mego M, Ebringer L, Drgona L, et al. *Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain Enterococcus faecium M-74. Pilot study phase I.* Neoplasma 2005; 52: 159-164.
- 42.** Howard JC, Reid G, Gan BS. *Probiotics in surgical wound infections: current status.* Clin Invest Med 2004; 27: 274-281.

La vaccinazione antipertosse tra vecchie conoscenze e nuove aspettative

Vaccinations against pertussis: ancient notions and new expectations

Parole chiave: pertosse, vaccinazione, strategie preventive

Key words: *pertussis, vaccination, preventive strategies*

Riassunto. La pertosse rappresenta ancora oggi un notevole problema di sanità pubblica. La vaccinazione di massa ha radicalmente modificato gli scenari clinici della malattia. Mentre negli USA è da tempo evidente una riemergenza della malattia nei lattanti, negli adolescenti e negli adulti, un trend simile comincia ad apparire anche in Europa. Il pediatra deve essere ancora preparato ad includere nella diagnosi differenziale delle affezioni respiratorie anche la pertosse, che può manifestarsi nelle persone vaccinate con sintomi sfumati. La diagnosi clinica dovrebbe beneficiare delle indagini di laboratorio più sensibili come la PCR su aspirato nasofaringeo. È importante provvedere ad un tempestivo trattamento con un macrolide come l'azitromicina sia per abbreviare il decorso della malattia che per prevenire i casi secondari. Allo scopo di migliorare le strategie vaccinali e prevenire soprattutto i casi gravi ed i decessi nel lattante, molti paesi cominciano a considerare l'introduzione di una dose vaccinale di richiamo negli adolescenti. Oltre questa possibilità va considerata la vaccinazione selettiva dei contatti dei lattanti. La possibilità di conferire una protezione immunitaria ai lattanti prima che abbiano un'età sufficiente per iniziare il ciclo primario di vaccinazione dovrebbe essere esplorata attraverso studi di efficacia per la vaccinazione somministrata alle donne nel III trimestre di gravidanza.

Summary. *To date, pertussis still represents a major public health issue. Mass vaccination has radically changed the clinical picture of the disease. While the United States has been long experiencing a resurgence of pertussis in infants, adolescent, and adults, a similar trend is starting to appear across Europe. Hence, pediatricians should still be prepared to consider pertussis in the differential diagnosis of respiratory diseases, since such infection may present with an atypical picture in vaccinated individuals. Clinical diagnosis should be supported by sensitive laboratory methods such as PCR on a nasopharyngeal aspirate. A timely treatment with a macrolide such as azithromycin is important to shorten the course of disease and to prevent secondary cases. In order to improve immunization strategies and prevent severe cases and deaths in infants, many countries are starting to consider introducing a booster dose of pertussis vaccine in adolescents. In addition to this option, a selective vaccination of the infants' contacts should be also considered. Not least, efficacy studies could be addressed to evaluate the immunization on women during the third trimester of pregnancy, as a way of protecting infants prior to their primary immunization.*

Accettato per la pubblicazione il 2 febbraio 2006.

Corrispondenza: Dott. Alberto E. Tozzi, U.O. Epidemiologia, Ospedale "Bambino Gesù", Piazza S. Onofrio 4, 00165 Roma; e-mail: alberto.tozzi@opbg.net

Introduzione

La pertosse è una malattia batterica acuta che interessa il tratto respiratorio e l'agente eziologico responsabile è *Bordetella pertussis*. Il contagio avviene per via aerea, attraverso le goccioline di saliva emessa dal soggetto infetto. Il batterio invade e danneggia l'epitelio delle vie respiratorie e gli alveoli favorendo l'azione combinata di fattori di virulenza che interferiscono con i normali movimenti delle ciglia, vale a dire fimbrie, pertactina,

tossina della pertosse, emoagglutinina filamentosa, tossina dermonecrotica, lipopolisaccaride, fattori tracheali colonizzanti, fattore sierico resistente e secrezioni tipo III (1).

L'unico ospite è l'uomo e non è stata dimostrata finora la presenza di portatori sani.

Il periodo di incubazione è variabile da 6 a 21 giorni dopo il quale si manifestano gli stadi tipici della malattia: catarrale, parossistico e convalescente. Lo stato

catarrale corrisponde alla fase di maggior contagiosità e pertanto epidemiologicamente è molto pericolosa in quanto ha una sintomatologia aspecifica. Lo stadio parossistico è il più tipico ed è caratterizzato da accessi di tosse spasmodica, spesso notturna (2). Questa "vecchia" malattia è stata oggetto di strategie preventive da svariati decenni e, nonostante i grandi progressi nel controllo della sua diffusione, continua ad essere di grande attualità. Proprio la grande diffusione della vaccinazione ha creato la sensazione che questa malattia fosse ormai sotto controllo, tralasciando alcuni pericoli che si sono puntualmente ripresentati. Oggi in molte aree del mondo la pertosse riemerge con caratteristiche cliniche diverse da quelle classiche, ed è necessario approntare nuove strategie preventive.

I numeri nel mondo e negli USA

Si stima che *Bordetella pertussis* causi dai 20 a 40 milioni di casi di pertosse ogni anno in tutto il mondo, il 90% dei quali nei paesi in via di sviluppo, e che da 200.000 a 400.000 di questi pazienti, bambini soprattutto, muoiano per questa malattia (3). Nel 1990 è stato stimato che 50.000 bambini nel mondo hanno manifestato complicazioni neurologiche a lungo termine e dopo il 1990 è stato riportato che lo 0,9% dei casi di pertosse erano complicati da encefalopatia.

Sebbene la vaccinazione abbia determinato un decremento dei casi in diversi paesi ad alta copertura vaccinale, l'incidenza della malattia, dopo un periodo di apparente controllo, sta nuovamente aumentando tra gli adolescenti e tra gli adulti in molti paesi. Un incremento dell'incidenza della pertosse si è verificato in Canada dal 1990 (4), negli USA fin dagli anni '80 (5-7), e in Australia fin dal 1992 (8). In questi paesi, a fronte dell'aumento dell'incidenza nelle fasce di età maggiore, si assiste anche ad un incremento dei casi in età infantile. In particolare il neonato che ancora non ha iniziato il programma di vaccinazione presenta un elevato rischio di ammalarsi di forme gravi di pertosse per la comparsa di importanti complicazioni pericolose per la vita che richiedono quasi sistematicamente il ricovero ospedaliero.

Negli USA si stima che l'aumento della circolazione dell'infezione negli adolescenti e negli adulti sia direttamente correlata all'aumento dei casi di malattia nel lattante. Per questo motivo in questo paese ci si appresta a considerare l'introduzione della vaccinazione nell'adolescente (9).

La situazione in Europa

In Europa una riemergenza della pertosse non è stata così ben documentata come in USA. Nonostante si sia osservato un decremento in Inghilterra, Galles, Irlanda, Svezia e Spagna (10-14), varie epidemie si sono osservate in Svizzera (15) e in Olanda (16) mentre in Norvegia si è assistito ad un decremento dell'incidenza (17). Inoltre una notevole circolazione di *Bordetella pertussis* si è verificata nei bambini e negli adulti in Francia nonostante una lunga storia di vaccinazioni (18).

Nel 1998, il Parlamento e il Consiglio Europeo hanno istituito una rete epidemiologica per il controllo delle malattie infettive nella Comunità Europea avviando un progetto di sorveglianza nella comunità per il morbillo e la pertosse, EUVAC-NET. Attraverso questo programma è stato possibile monitorare i casi di pertosse segnalati ai sistemi routinari di 16 paesi europei dal 1998 al 2002 (19).

In questo periodo sono stati registrati 79.217 casi di pertosse. La maggior parte dei casi (89%) proveniva da solo 5 dei 16 paesi, in particolare dall'Olanda, Italia, Norvegia, Svezia e Germania. L'incidenza è stata molto variabile secondo il paese. Il maggior numero di casi si è verificato soprattutto nei paesi Nord Europei in particolare in Svizzera, Norvegia, Olanda, e Svezia, mentre l'incidenza della pertosse negli altri paesi era ≤ 10 per 100.000. Nella *tabella 1* sono riportati i dati di incidenza per paese considerando il totale ed i casi nel primo anno di vita.

I diversi paesi hanno tutti registrato l'incidenza maggiore nei bambini di età inferiore a 1 anno. I valori più alti sono stati osservati in Svizzera e Danimarca mentre in Norvegia, Islanda, Olanda e Italia hanno registrato un'incidenza maggiore di 100 per 100.000. In Olanda la massima incidenza è stata osservata nel gruppo di età da 1 a 4 anni, in Svezia e Malta nel gruppo di età da 5 a 9 anni, e in Germania e Norvegia nel gruppo di età da 10 a 14 anni.

Nella *figura 1* viene illustrata la variazione di incidenza globale nel tempo in bambini di età < 1 anno e negli individui di età > 14 anni. Come si può notare, mentre il tasso di incidenza nel primo anno di vita, dopo essere diminuito, è rimasto stabile, i suoi valori sono aumentati negli adolescenti e negli adulti. Un'ulteriore conferma dell'aumento dell'età media dei casi di malattia è documentata dalle proporzioni relative di ciascun gruppo di età come illustrato in *figura 2*.

Tabella 1 Incidenza media della pertosse in Europa (casi per 100.000), totale e nel primo anno di vita, 1998-2002.

Paese	Incidenza totale	Incidenza nel primo anno di vita
Svizzera	123,9	1.039,9
Norvegia	57,1	172,5
Olanda	32,7	117,8
Svezia	22,3	71,2
Germania	10,1	32,7
Italia	6,1	104,1
Irlanda	4,5	-
Malta	3,7	4,0
Islanda	3,4	155,0
Austria	1,8	-
Spagna	0,7	23,0
Grecia	0,5	8,8
Inghilterra, Galles e Irlanda del Nord	0,5	30,9
Portogallo	0,1	6,2
Danimarca	-	253,1

La Danimarca registra solo i casi di pertosse nei primi 2 anni di vita, mentre in Austria erano disponibili solo dati aggregati e l'Irlanda non aveva fornito dati completi.

Un altro dato interessante è dato dalla stagionalità della malattia per gruppo di età. Negli USA è stata notata una sincronizzazione estiva tra i casi nei lattanti e quelli negli adulti che potrebbe sostenere il ruolo del contagio tra questi gruppi di età (20). In Europa, invece, si osserva una sincronizzazione solo nei primi 4 anni di vita.

La proporzione dei casi ricoverati in ospedale nello studio europeo diminuiva con l'età: 70,1% nei bambini con meno di 1 anno di età; il 13,6% nei bambini da 1-4 anni; il 6,3% nei bambini da 5-9 anni; 4% nei bambini da 10-14 anni di età, e 2,5% in soggetti al di sopra dei 14 anni (19).

L'età è inoltre un fattore di rischio per il ricovero ospedaliero indipendentemente dalla vaccinazione. Quest'ultima protegge dall'ospedalizzazione con un effetto che aumenta con il numero delle dosi.

Durante lo studio EUVAC-NET sono stati segnalati in totale 32 decessi per pertosse. Tutti gli episodi si sono verificati nel primo anno di vita con l'eccezione di un caso avvenuto nel gruppo di età compreso tra 5-9 anni e 1 caso avvenuto nel gruppo oltre i 14 anni. La letalità misurata in questo studio nei bambini al di sotto di 1 anno di vita è stata 6,3 per 1.000. Tra questi, la maggior parte aveva un'età troppo bassa per aver ricevuto la vaccinazione.

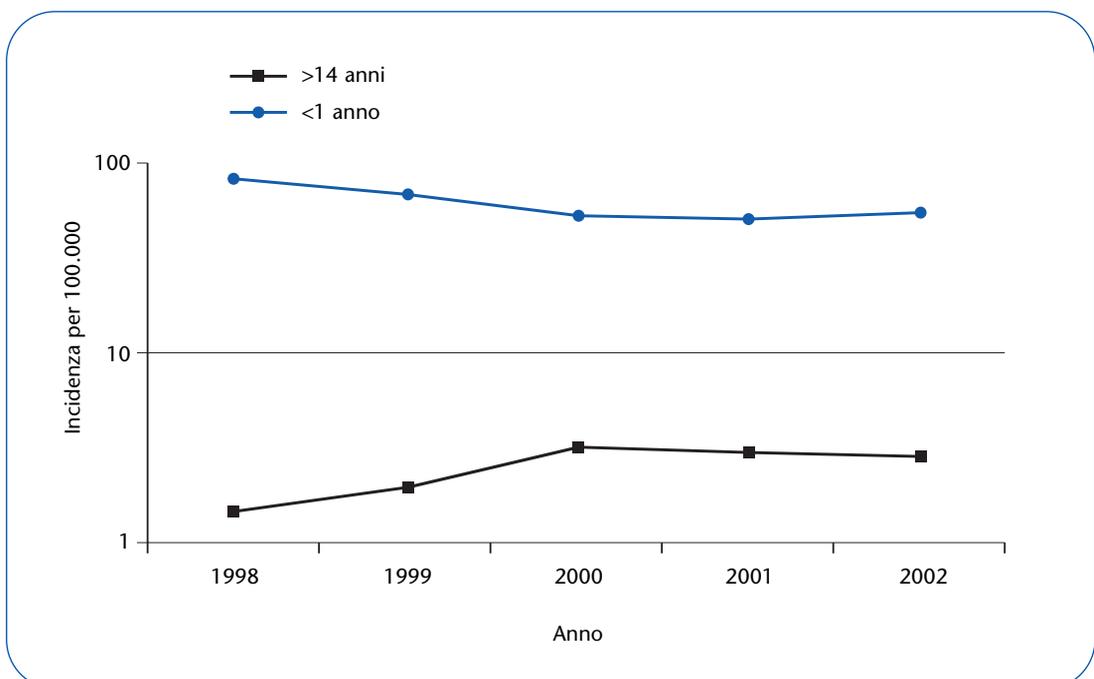


Figura 1 Incidenza della pertosse in 16 paesi europei per anno nei gruppi di età <1 anno e >14 anni. L'incidenza è espressa in scala logaritmica.

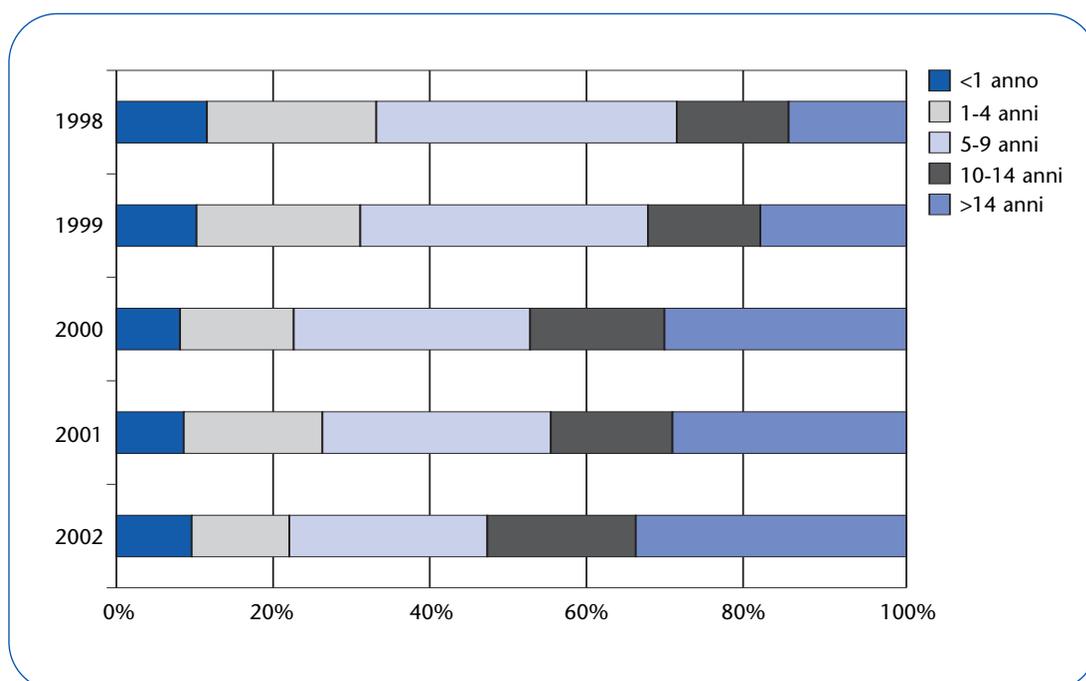


Figura 2 Contributo percentuale dei diversi gruppi di età al numero totale dei casi di pertosse per anno, Europa.

La presentazione clinica

Il cambiamento degli scenari epidemiologici dovuto ai programmi estesi di vaccinazione ha influito anche sulla presentazione clinica della malattia. I casi con manifestazioni cliniche classiche lasciano progressivamente il posto a malattie con presentazione atipica che richiedono estrema attenzione nella valutazione per sospettare una diagnosi corretta (21).

Vari fattori condizionano il quadro clinico alla presentazione, come l'età, il sesso e lo stato di immunizzazione del paziente. In uno studio sui determinanti clinici di 788 casi di pertosse in età pediatrica confermati con indagini di laboratorio durante uno studio eseguito in Italia sul vaccino acellulare, ha evidenziato che il decorso clinico della pertosse era indipendente dall'età e sesso fino all'età di 3 anni (21). Dopo questa età, la durata della tosse con spasmi è stato di 7 giorni più lungo nelle bambine che nei bambini, e la durata della tosse decresceva con l'età. Molti bambini al di sotto di 6 mesi non sviluppano tosse parossistica o la caratteristica tosse canina con il classico "whoop". Episodi ricorrenti di apnea, cianosi e bradicardia possono dominare il quadro clinico dei lattanti, ed è spesso osservato un decorso prolungato e complicato. È verosimile che nel lattante la diagnosi clinica venga mascherata dai sintomi atipici e pertanto è utile considerare questa possibilità diagnostica nei bambini con sintomi

respiratori aspecifici o tipici delle infezioni virali. Sebbene adolescenti e adulti usualmente manifestano i 3 stadi clinici della pertosse, alcuni possono avere solo una tosse protratta. Fumo e asma possono aumentare la durata della tosse parossistica e il numero delle notti disturbate dalla tosse. Anche in questo gruppo di età, quindi, la pertosse va considerata nella diagnosi differenziale della tosse prolungata. La pertosse è meno grave negli individui vaccinati. Uno studio condotto su persone vaccinate da 5 a 30 anni di età ha mostrato che i 3 stadi tipici di pertosse erano assenti, il decorso clinico era caratterizzato da tosse della durata media di 3 settimane, e solo il 6% dei pazienti con pertosse ha avuto la classica tosse parossistica (22).

Frequentemente la tosse aspecifica di lunga durata può rappresentare l'unico sintomo tra i pazienti precedentemente immunizzati specialmente adolescenti e adulti.

Tra le complicanze più frequentemente riscontrate in seguito ad infezione di pertosse osserviamo la polmonite da pneumococco che insorge nel 6% dei casi. Altre complicazioni sono rappresentate da sinusiti, otite media, sovrainfezioni batteriche e virali, deficit nutrizionale determinato dai ripetuti vomiti, e complicazioni neurologiche quali l'ipossia durante la tosse e l'apnea; convulsioni ed encefalopatia si verificano più raramente (2).

La conferma della diagnosi in laboratorio

Un incremento della conta dei leucociti con linfocitosi è un marker classico della pertosse ma tuttavia questo reperto di laboratorio non è dotato di grande specificità (2). I metodi tradizionali di laboratorio per la diagnosi includono l'identificazione della *B. pertussis* tramite colture delle secrezioni naso-faringee (meglio da un aspirato naso-faringeo) e test sierologici per evidenziare la sieroconversione nella fase di convalescenza della malattia comparata con la fase acuta. Sebbene il valore predittivo positivo di questi approcci sia del 100%, la sensibilità della coltura è elevata solo nella fase precoce della malattia, nei casi gravi, nei pazienti non vaccinati, e nei lattanti. I risultati della coltura possono essere influenzati naturalmente da un eventuale trattamento antibiotico. Per quanto riguarda la sierologia, la dimostrazione di una sieroconversione che viene classicamente dimostrata con un aumento di 4 volte dei titoli anticorpali contro la tossina della pertosse e la fitoemoagglutinina filamentosa tra la fase acuta e quella convalescente ha scarso valore per il trattamento dato il risultato tardivo. Molto più complessa l'interpretazione dei titoli anticorpali sul singolo prelievo nella fase acuta. È verosimile che titoli anticorpali molto elevati siano suggestivi di un'infezione da *B. pertussis*, ma non c'è accordo sul valore soglia da considerare per la diagnosi ed i test commerciali non sono standardizzati.

Più recentemente è diventato possibile riconoscere la presenza di *B. pertussis* attraverso la PCR (reazione a catena della polimerasi) su secrezioni naso-faringee. Questo metodo è caratterizzato dalla massima sensibilità e comincia ad essere utilizzato su larga scala in Europa.

La terapia e la profilassi antibiotica

Un macrolide somministrato precocemente durante la malattia può ridurre la durata e la gravità dei sintomi ed il periodo di trasmissione. Per molto tempo l'antibiotico di prima scelta per il trattamento è stato rappresentato dall'eritromicina. Sebbene altamente efficace, questo antibiotico presenta alcuni effetti collaterali che possono essere di rilievo, come disturbi gastrointestinali, e la stenosi pilorica nel lattante (2). Più recentemente, la disponibilità di nuovi macrolidi come l'azitromicina e la claritromicina ha permesso di considerare questi nuovi strumenti terapeutici alla stregua della classica eritromicina.

Proprio negli ultimi tempi, i CDC hanno modificato le raccomandazioni per il trattamento della malattia e per la profilassi post-esposizione (23). Nel bambino di età inferiore ad 1 mese l'antibiotico raccomandato è l'azitromicina, mentre al di sopra di questa età la scelta può variare tra eritromicina, azitromicina e claritromicina. Un'alternativa ai macrolidi in caso di intolleranza a questa categoria di composti è rappresentata dal trimetoprim sulfametossazolo. È raccomandata la profilassi post-esposizione dei contatti dei casi di pertosse con un trattamento del tutto simile a quello terapeutico ed indipendentemente dallo stato vaccinale. Come è noto, nessun vaccino, inclusi quelli contro la pertosse, ha un'efficacia del 100% e la profilassi antibiotica è un elemento fondamentale per contenere la diffusione dell'infezione.

Una sintesi delle scelte terapeutiche disponibili è riportata in *tabella 2*.

La prevenzione attraverso i vaccini

Attualmente, circa l'80% dei bambini nel mondo è vaccinato contro la pertosse, la maggior parte dei quali ha ricevuto un vaccino a cellule intere che fa parte dell'*expanded programme on immunization* (EPI). Nei paesi in via di sviluppo, tra i bambini <5 anni, la vaccinazione ha ridotto la mortalità specifica da pertosse a circa 400.000 dal 1997, prevenendo circa 750.000 morti (3).

La vaccinazione con vaccini a cellule intere è frequentemente associata con reazioni avverse minori, come rossore e gonfiore locali, febbre e irritabilità (1 su 2-10 iniezioni). Pianto prolungato e convulsioni sono meno comuni (1:100 dosi), mentre episodi di ipotonia-iporesponsività sono rari (meno di 1:2.000). Negli anni '70 i dubbi sulla sicurezza del vaccino a cellule intere portarono a ridurre l'accettazione di questo prodotto, e in alcuni paesi industrializzati questa formulazione fu esclusa dai programmi nazionali di immunizzazione con un drammatico incremento dei casi di pertosse. La percezione di un'elevata reattogenicità ha rappresentato lo stimolo più potente per lo sviluppo di nuovi vaccini meno reattogenici. Sono nati così i vaccini acellulari che hanno soppiantato i vaccini a cellule intere in buona parte dei paesi occidentali (24).

La copertura vaccinale per pertosse è aumentata progressivamente in buona parte dei paesi sviluppati conducendo ad uno scenario diverso da quello classico. L'interpretazione degli scenari

Tabella 2 Raccomandazioni per il trattamento antibiotico della pertosse. TMP, trimetoprim; SMZ, sulfametossazolo.

Gruppo di età	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina	TMP-SMZ*
<1 mese	Prima scelta. 10 mg/Kg/die per 5 giorni in dose singola	Non raccomandata per la possibile associazione con la stenosi del piloro. Da utilizzare nel caso non sia dispo- nibile azitromicina, alla dose di 40-50 mg/Kg/die in 4 dosi per 14 giorni	Non raccomandata (dati di sicurezza non disponibili)	Controindicato sotto i 2 mesi di età (rischio di kernicterus)
1-5 mesi	10 mg/Kg/die per 5 giorni in dose singola	40-50 mg/Kg/die in 4 dosi per 14 giorni	15 mg/Kg/die in 2 dosi per 7 giorni	Controindicato sotto i 2 mesi di età. Nei bambini ≥2 mesi TMP 8 mg/Kg/die + SMZ 40 mg/Kg/die in 2 dosi per 14 giorni
Bambini ≥6 mesi	10 mg/Kg/die il primo giorno, poi 5 mg/Kg/die dal 2° al 5° giorno (max 500 mg/die)	40-50 mg/Kg/die in 4 dosi per 14 giorni (max 2 g/die)	15 mg/Kg/die in 2 dosi per 7 giorni (max 1 g/die)	TMP 8 mg/Kg/die + SMZ 40 mg/Kg/die in 2 dosi per 14 giorni

*Trattamento di seconda scelta da considerare in caso di intolleranza ai macrolidi

epidemiologici nei quali aumenta l'incidenza nei lattanti, negli adolescenti e negli adulti va fatta alla luce di considerazioni riguardanti la durata dell'immunità. Per prima cosa va ricordato che la malattia naturale non conferisce un'immunità permanente e che lo stesso individuo può contrarre nuovamente l'infezione dopo un certo periodo di tempo. Verosimilmente la durata della protezione conferita dalla malattia naturale è di almeno 10 anni.

La durata dell'immunità conferita dalla vaccinazione dipende soprattutto dal calendario vaccinale applicato. Tre dosi di vaccino somministrate nel primo anno di vita conferiscono una protezione almeno fino a 6 anni di vita. Tuttavia, nei paesi nei quali non è previsto un richiamo vaccinale al sesto anno di vita, come la Norvegia, si rileva un'elevata incidenza nei bambini tra 10 e 14 anni, a testimonianza del fatto che la durata della protezione conferita dal ciclo primario di vaccinazione è inferiore rispetto a quella osservata dopo malattia naturale (19).

Questa osservazione permetterebbe di spiegare come nei paesi con una lunga tradizione di vaccinazione contro la pertosse, ed un'elevata copertura vaccinale da lungo tempo, la popolazione goda della protezione vaccinale che nell'adolescenza gradualmente svanisce. La circolazione dell'infezione tra gli adolescenti ed i giovani adulti consentirebbe la trasmissione ai neonati troppo piccoli per essere stati vaccinati.

Al contrario, nei paesi che solo recentemente sono riusciti a raggiungere elevate coperture vaccinali per la pertosse, come l'Italia e la Svezia, non si assiste ancora al fenomeno della riemergenza della malattia perché buona parte della popolazione gode ancora dell'immunità conferita dalla malattia naturale che è più duratura.

Naturalmente è solo questione di tempo perché il fenomeno della riemergenza della malattia soprattutto nei lattanti si presenti in modo evidente anche nei paesi europei, ed è indispensabile

pianificare strategie che permettano di contenere gli effetti avversi di questo fenomeno, ed in particolare i decessi tra i lattanti.

Le nuove strategie

Allo scopo di contenere la riemersione della malattia negli adolescenti e negli adulti, alcuni paesi hanno introdotto nel calendario vaccinale una dose di richiamo per i teenager. Questa possibilità, impraticabile fino a qualche anno fa, può essere presa in considerazione per la disponibilità di una formulazione vaccinale per gli adulti difto-tetano-pertosse con una componente antipertosse acellulare. La dose di antigeni della pertosse in questo vaccino è ridotta rispetto a quella nella preparazione bambini e di conseguenza questo vaccino non è adatto per un ciclo primario di vaccinazione nelle persone non vaccinate.

La vaccinazione degli adolescenti permetterebbe di prolungare la protezione contro la malattia probabilmente fino all'età adulta, costituendo un "ponte" verso la popolazione dotata di immunità naturale. Non è noto però se questa strategia sarebbe sufficiente ad ottenere l'obiettivo di controllare la pertosse anche nel lattante.

Naturalmente, il prolungamento dell'immunità, fino a tutta la vita possibilmente, rappresenta l'obiettivo ideale per interrompere la circolazione dell'agente patogeno. Dato che anche la protezione conferita da un richiamo in età adolescenziale non avrà una durata per tutta la vita, dovrebbe essere prevista una strategia con richiami di vaccinazione periodici. La realizzazione naturale di un simile obiettivo potrebbe prevedere di sfruttare l'occasione opportuna dei richiami decennali per la vaccinazione difto-tetanica e garantire così una serie di richiami per tutta la vita. Sebbene idealmente questa soluzione sarebbe perfetta, sappiamo bene che l'adesione ai richiami per la vaccinazione antitetanica nell'adulto è scarsa, e quindi difficilmente si realizzerebbero le condizioni per limitare la circolazione della *B. pertussis*.

Una soluzione che potrebbe essere presa in considerazione riguarda la vaccinazione selettiva dei contatti delle persone a rischio. In questa ipotesi, dovrebbero essere vaccinati gli adulti ed i contatti dei lattanti in modo da impedire il potenziale contagio. Questa strategia sarebbe vantaggiosa anche in termini di risorse perché diminuirebbe di molto il numero di dosi necessarie per realizzarla rispetto

alla strategia universale. Per contro, anche con questo approccio non ci si attende un'adesione ottimale, dato che, ad esempio, una simile strategia dovrebbe essere applicata per l'influenza ma non risulta essere molto diffusa. Sarebbe quindi opportuno in questo caso un grande sforzo informativo e promozionale per realizzare l'obiettivo di un'elevata copertura vaccinale. Inoltre, questa strategia sarebbe utile per prolungare la protezione nelle persone già vaccinate, ma non sarebbe sufficiente per i soggetti mai vaccinati.

Un'ipotesi di lavoro da tempo in programma, dovrebbe riguardare la vaccinazione delle donne nel terzo trimestre di gravidanza. In passato alcuni studi avevano favorito questa ipotesi che è stata poi praticamente abbandonata. È probabilmente il caso di ritornare a programmare studi sperimentali che permettano di valutare la fattibilità di questa strategia.

Non bisogna dimenticare, infine, che un maggiore sforzo dovrebbe essere fatto nel rispettare i tempi previsti dei calendari vaccinali. È noto che la vaccinazione protegge il lattante dalla malattia e dalle sue complicanze e dai ricoveri ospedalieri, anche quando il ciclo vaccinale sia appena iniziato. È quindi opportuno che il lattante venga vaccinato il più presto possibile compatibilmente con il calendario vaccinale in vigore, per l'Italia a partire dal 60^{mo} giorno di vita.

Conclusioni

Nonostante siano stati compiuti grandi progressi nel controllo della pertosse, questa malattia rappresenta ancora un problema di salute non trascurabile che provoca complicanze, ricoveri ospedalieri e decessi. Il clinico dovrebbe continuare a considerare questa malattia nella diagnosi differenziale delle malattie respiratorie del bambino, consapevole della possibilità di incontrare un quadro clinico sfumato. Da questo punto di vista, un più ampio ricorso alle metodiche di laboratorio più avanzate come la PCR potrebbe consentire il riconoscimento precoce della malattia. La pertosse va trattata non appena venga sospettata la diagnosi. I nuovi macrolidi rappresentano una valida alternativa all'eritromicina che per lungo tempo ha rappresentato il trattamento di prima scelta. I macrolidi vanno utilizzati anche per la profilassi post esposizione per prevenire l'insorgenza di casi secondari. Le strategie

vaccinali correnti dovranno essere probabilmente aggiornate per evitare che una diffusione dell'infezione negli adolescenti e negli adulti provochi un incremento dei casi tra i lattanti. Come in ogni strategia vaccinale, sarà importante monitorare

strettamente la copertura vaccinale nei gruppi di età bersaglio della vaccinazione, e l'incidenza della malattia nella popolazione per identificare i gruppi più a rischio ed adattare le strategie vaccinali ai risultati ottenuti (Tabella 3).

Tabella 3 Possibili strategie future per la vaccinazione antipertosse.

Strategia	Potenziali vantaggi	Potenziali svantaggi
Richiamo vaccinale negli adolescenti	Prolungamento della durata della protezione vaccinale. Riduzione della circolazione di <i>B. pertussis</i> negli adolescenti e nei giovani adulti con diminuzione del carico di malattia	Ignota la copertura vaccinale verosimilmente raggiungibile. Nessun effetto sui gruppi di età superiore
Richiamo vaccinale ogni 10 anni per tutta la popolazione	Possibilità di far coincidere il richiamo con DT (Antidifterica-tetanica). Interruzione della circolazione dell'infezione in tutti i gruppi di età. Potenziale eliminazione della malattia	La fattibilità di una simile strategia non sembra elevata date le scarse coperture per DT osservate negli adulti. La formulazione del vaccino antipertosse per gli adulti non è adatta per il ciclo primario, quindi scarso beneficio per i non vaccinati
Vaccinazione selettiva dei contatti dei lattanti	Categorie target ben identificate. Meno costosa di una strategia universale. In grado di offrire un beneficio diretto alla popolazione a rischio	Ignota la fattibilità. La formulazione del vaccino antipertosse per gli adulti non è adatta per il ciclo primario, quindi potenziale scarsa efficacia nella prevenzione della trasmissione secondaria per questi soggetti.
Vaccinazione della gravida al III trimestre	Strategia diretta. Possibile protezione sufficiente a colmare la lacuna di suscettibilità fino all'inizio del ciclo vaccinale primario	Ignota l'efficacia e difficile implementare una sperimentazione clinica. Ignota la copertura raggiungibile visto che per la vaccinazione antinfluenzale non si tratta di una pratica diffusa. Ignoto l'effetto dell'immunizzazione in utero sull'efficacia del ciclo primario

Bibliografía

1. Kerr JR, Matthews RC. *Bordetella pertussis* infection: pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 77-88.
2. Tozzi AE, Pastore Celentano L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. *Diagnosis and management of pertussis*. *CMAJ* 2005; 172: 509-515.
3. *Pertussis vaccines*. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 74: 137-144.
4. Notifiable Diseases Online. Ottawa: Population and Public Health Branch, Health Canada. URL: http://cythera.ic.gc.ca/dsol/ndis/c_dis_e.html
5. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, et al. *The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989-1998*. *J Infect Dis* 2000; 182: 1409-1416.
6. *Pertussis-United States, 1997-2000*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 73-76.
7. *Pertussis outbreak among adults at an oil refinery - Illinois, August-October 2002*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 1-4.
8. Menzies R, Wang H, McIntyre P. *Has pertussis increased in NSW over the past decade? An evaluation using hospitalisation and mortality data versus notifications 1988-2002*. *N SW Public Health Bull* 2003; 14: 71-76.
9. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al.; APERT Study Group. *Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults*. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555-1563.
10. Nardone A, Pebody RG, Maple PA, et al. *Sero-epidemiology of Bordetella pertussis in England and Wales*. *Vaccine* 2004; 22: 1314-1319.
11. CDSC. *Vaccine preventable diseases*. In: 1999/2000 Review of communicable diseases. England and Wales.
12. Shahdadpuri RI, Nicholson AJ, Bedford D, O'Flanagan D. *Pertussis-going, going, but not gone: thirteen year trends in the incidence of pertussis in the Republic of Ireland and North Eastern Health Board*. *Ir Med J* 2004; 97: 44-46.
13. Olin P, Gustafsson L, Barreto L, et al. *Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine*. *Vaccine* 2003; 21: 2015-2021.
14. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, *Incidencia de las enfermedades transmisibles de declaración obligatoria. Casos y tasas por 100.000 habitantes a nivel provincial/CC.AA. España*. *Bol Epidemiol Sem* 2001; 6: 55-56.
15. Matter HC, Schmidt-Schläpfer G, Zimmermann H. *Sentinella-Arbeitsgemeinschaft. Monitoring of a pertussis epidemic in Switzerland 1994-1995 by the Swiss Sentinel Network 'Sentinella'*. *Schweiz Med Wschr* 1996; 126: 1423-1432.
16. de Greeff S, Schellekens J, Mooi F, de Melker H. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands. *Pertussis incidence in the Netherlands after introduction of an acellular booster vaccination at 4 years of age*. *Euro Surveill Weekly* 2004; 8.
17. Blystad H, Backman-Breidvick G, Eide Anestad KA. *Meldingssystem for Smittsionne Sykdommer (MSIS)-rapport Oslo, MSIS, 1997: week 43*.
18. Gilberg S, Njamkepo E, Du Chatelet IP, et al. *Evidence of Bordetella pertussis infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage*. *J Infect Dis* 2002; 186: 415-418.
19. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, et al.; EUVAC-NET Group. *Resurgence of pertussis in Europe*. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 761-765.
20. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, et al. *Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999*. *JAMA* 2003; 290: 2968-2975.
21. Tozzi AE, Ravà L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S; Progetto Pertosse Working Group. *Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of age*. *Pediatrics* 2003; 112: 1069-1075.
22. Yaari E, Yafe-Zimernam Y, Schwartz SB, et al. *Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults*. *Chest* 1999; 115: 1254-1258.
23. Tiwari T, Murphy TV, Moran J; National Immunization Program, CDC. *Recommended antimicrobial agents for the treatment and post-exposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines*. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1-16.
24. Tozzi AE, Ciofi degli Atti ML, Wassilak SG, et al. *Predictors of adverse events after the administration of acellular and whole-cell diphtheria-tetanus-*

Grazia Fenu, Giovanni Paci, Lucia Boselli, Mauro Baldini

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Clinica Pediatrica II, Università di Pisa

La vaccinazione antinfluenzale nei bambini con malattia respiratoria

Influenza vaccination in children affected by respiratory diseases

Parole chiave: influenza, vaccinazione antinfluenzale, malattie respiratorie croniche, asma

Key words: influenza, influenza vaccination, chronic respiratory diseases, asthma

Riassunto. L'influenza è una malattia stagionale caratterizzata da una larga diffusione e da un'espressività clinica molto variabile. Nel periodo epidemico si assiste spesso ad un incremento significativo dei ricoveri ospedalieri, con forme gravi che, se pur raramente nel bambino, possono esitare nel decesso. Negli Stati Uniti, l'impatto socioeconomico derivante dall'infezione influenzale in età pediatrica sta inducendo la promozione della vaccinazione universale, specialmente nei bambini più piccoli. Il nostro Ministero della Salute suggerisce invece la limitazione della vaccinazione antinfluenzale ai soli gruppi di bambini a rischio. L'obiettivo di questo articolo è di analizzare il razionale e lo stato attuale delle conoscenze in tema di tollerabilità ed efficacia di tale strategia nel bambino con patologia respiratoria cronica.

Summary. Influenza is a common seasonal disease showing a remarkably wide spectrum of clinical expressions. During the influenza season hospitalization rates increase significantly, with few rare severe cases leading to death. In the United States, the socio-economic burden of influenza is leading to universal vaccination strategies, especially for very young children. Conversely, the Italian Ministry of Health has recently suggested to limit pediatric influenza immunization in children specifically to the high-risk groups alone. The aim of this paper is to address the rationale of the American vaccination strategy and discuss the knowledge acquired so far on the vaccination tolerability and efficacy in children affected by chronic pulmonary diseases.

Accettato per la pubblicazione il 3 febbraio 2006.

Corrispondenza: Dott. Mauro Baldini, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Clinica Pediatrica II, Università di Pisa, Via Roma 67, 56100 Pisa; e-mail: mrbaldini@ao-pisa.toscana.it

Introduzione

L'influenza è un'infezione che si manifesta nel bambino con sintomi aspecifici e difficilmente distinguibili da quelli associati alle altre virosi delle vie respiratorie. La malattia presenta generalmente un quadro clinico non severo, caratterizzato dalla costante presenza di rinite, faringite e tosse, talvolta accompagnati da vomito e da febbre ed ha una risoluzione spontanea senza sequele (1). Tuttavia, lo spettro di espressione clinica è molto ampio e può essere caratterizzato anche da quadri molto impegnativi, fino alla polmonite fulminante. In considerazione di questo fatto e della grande diffusione dell'infezione influenzale, non stupisce che la letalità ed il tasso di ospedalizzazione associati all'influenza in età pediatrica siano comunque elevati e

rappresentino un problema socio-sanitario significativo. Nell'anno 2000 negli Stati Uniti l'influenza e la polmonite sono risultate la sesta causa di morte con 104 decessi nel gruppo dei bambini da 1 a 4 anni di età. Contemporaneamente, l'eccesso di ricoveri per cause cardiorespiratorie acute durante la stagione influenzale è stato pari a 54 per 1.000 nella fascia di età inferiore a 6 mesi (2). In considerazione di questi numeri le autorità sanitarie USA hanno deciso di diffondere la vaccinazione a tutti i bambini dai 6 ai 23 mesi di età (3). I dati epidemiologici italiani ISTAT non sono aggiornati oltre il 1998, ma, pur confermando l'elevata incidenza della malattia nell'età pediatrica, non hanno suggerito al Ministero della Salute italiano

un'altrettanto energica strategia di vaccinazione universale. Nella recente Circolare Ministeriale sulle raccomandazioni alla vaccinazione antinfluenzale si mira infatti, come in passato, a particolari categorie a rischio (4).

In questo articolo prenderemo in considerazione le caratteristiche biologiche dei virus influenzali che sono alla base della loro diffusione epidemica e la cui conoscenza è basilare per poter aggiornare la preparazione di vaccini efficaci. Analizzeremo poi le indicazioni e i dati a disposizione sulla tollerabilità e l'efficacia dei vaccini antinfluenzali nelle patologie respiratorie del bambino.

I virus influenzali

I virus influenzali appartengono alla famiglia degli Ortomixovirus e sono virus a RNA che esprimono sulla superficie alcune proteine utili per la loro classificazione (5). Tra queste le più importanti sono l'emoagglutinina (H) e la neuroamminidasi (N). La N ha il compito di impedire che il virione venga "neutralizzato" dal legame con l'acido sialico presente nelle glicoproteine del muco presente alla superficie delle mucose respiratorie, consentendone così l'arrivo a contatto con la superficie delle cellule epiteliali, ed ha una funzione di rilievo anche nella liberazione dei virioni neoformati, idrolizzando i residui di acido sialico che possono legare i virioni alle membrane cellulari, impedendo anche l'aggregazione dei virioni rilasciati dalla cellula infetta.

L'H è l'antirecettore che lega il virione ai residui di acido sialico (recettore) presenti nelle glicoproteine di membrana delle cellule. Poiché glicoproteine di membrana sono presenti anche sui globuli rossi, l'antirecettore conferisce al virus la capacità di legarsi alla superficie delle emazie di varie specie animali, con le conseguenti proprietà "emoagglutinanti" (che sono state, storicamente, le prime ad essere evidenziate da cui il nome della proteina virus-specifica).

I virus influenzali sono classificati in 3 gruppi: A, B e C. I primi due sono i più frequenti durante la stagione invernale, mentre i virus C sono solo sporadicamente responsabili di malattia delle prime vie aeree. Nell'ambito di ciascun genere le diverse "specie" di virus influenzale hanno identici antigeni interni rappresentati dal componente nucleocapsidico (antigene NP) e dalla "matrice" (proteina M), mentre presentano delle differenze antigeniche nelle proteine dell'emoagglutinina o della neuraminidasi.

Il virione dell'influenza A ha una forma sferica ed è provvisto di un involucro lipidico derivato dalla membrana della cellula ospite, in cui sono inseriti tre tipi di glicoproteine (peplomeri) virus-specifiche: l'H, la N ed una piccola quantità di proteina M₂ che forma un canale in grado di consentire il passaggio di ioni.

All'interno della membrana lipidica si trova la proteina di membrana M₁ o "matrice" che racchiude il genoma virale formato da otto diversi e distinti segmenti (minicromosomi) di RNA monocatenario. Per quanto riguarda le proteine codificate dai singoli segmenti del genoma virale va sottolineato che il segmento 7 codifica sia per la proteina M₁ sia per la proteina M₂, mentre il segmento 8 codifica due proteine denominate rispettivamente NS₁ e NS₂ (NS= non strutturale) il cui significato, chiarito solo di recente, sembra quello di consentire l'esportazione nucleo-citoplasmatica di molecole di RNA genomico, evitandone l'elaborazione (*splicing*) ad opera degli spliceosomi nucleari.

Il segmento 7 del genoma del virus dell'influenza B codifica solo la proteina M₁. La proteina M₂ è però sostituita da una glicoproteina (NB), codificata dal segmento 6 del genoma (che codifica anche la NA) di analogo significato funzionale.

Il virus dell'influenza C ha un genoma formato da 7 segmenti di RNA e manca del segmento che codifica NA. Però l'emoagglutinina (HEF) del virus è una proteina multifunzionale con attività emoagglutinante e neuroamminidasi.

L'immunità conseguente all'infezione è dovuta alla produzione di anticorpi di tipo IgA che vengono secreti alla superficie delle mucose respiratorie e, come è ovvio, tra gli anticorpi antinfluenzali prodotti dall'organismo, hanno valore protettivo solo quelli diretti contro gli antigeni virali superficiali (neuraminidasi e, soprattutto, emoagglutinina).

La variabilità genetica dei virus influenzali: dall'epidemiologia dell'influenza all'esigenza di approntare vaccini sempre aggiornati

Nonostante l'immunità conseguente alla guarigione, le epidemie da virus influenzali A si susseguono ogni due o tre anni, assumendo caratteri di pandemia ad intervalli di tempo maggiori. Sono pure frequenti episodi epidemici, a carattere sporadico, sostenuti da virus influenzali B. Questo andamento epidemiologico dell'influenza

è causato dalla comparsa di virus che differiscono nella struttura delle proteine virus-specifiche (H e N) in modo talora anche molto modesto, ma sufficiente a rendere meno efficiente l'azione neutralizzante degli anticorpi prodotti nei confronti dei virus influenzali precedenti (deriva antigenica o *antigenic drift*).

La notevole diffusione dell'infezione e la conseguente notevole diffusione degli anticorpi costituiscono una pressione di selezione abbastanza forte per favorire la proliferazione di nuovi virus meno facilmente neutralizzabili che a loro volta diffondono tra la popolazione provocando nuove manifestazioni epidemiche. Per tale ragione i virus influenzali che si isolano durante le varie manifestazioni epidemiche differiscono sempre leggermente da quelli isolati nelle manifestazioni precedenti. Occasionalmente, le modificazioni nella struttura antigenica superficiale possono essere notevoli per cui il nuovo virus non è più neutralizzato, neppure parzialmente, dagli anticorpi preesistenti nella specie umana. La sostituzione totale dei caratteri antigenici dell'H o della N del virus o *antigenic shift* è osservabile ad intervalli di tempo relativamente lunghi (intorno al decennio e oltre) e rappresenta sostanziali cambiamenti della configurazione antigenica del virus A che sono alla base della diffusione pandemica dei "nuovi" sottotipi virali, soprattutto quando l'*antigenic shift* riguarda i caratteri dell'H, dato che gli anticorpi diretti contro di essa sono molto più efficaci nel neutralizzare l'infettività del virus.

Le modificazioni antigeniche minori (*antigenic drift*) sono in genere la conseguenza di mutazioni che incidono nella composizione di uno o pochi aminoacidi nei determinanti antigenici dell'emoagglutinina (o della neuraminidasi), mentre le modificazioni sostanziali (*antigenic shift*) sono la conseguenza della sostituzione totale del gene che codifica le relative catene polipeptidiche, il che si verifica, con ogni probabilità, per riassortimento genomico tra virus diversi (umani ed animali) ed è appannaggio esclusivo dei virus influenzali A. Complessivamente nei virus influenzali A, di origine umana ed animale, sono note 12 distinte varietà antigeniche di emoagglutinina e 9 varietà di neuraminidasi.

I virus influenzali B che, a differenza dei virus A, sembrano a circolazione esclusivamente umana, presentano modificazioni antigeniche minori ed esclusivamente legate a fenomeni di deriva antigenica.

I virus influenzali C sono molto rari e apparentemente stabili nella composizione antigenica.

L'influenza è una malattia stagionale ed i cicli stagionali si propagano dall'emisfero nord a quello sud del globo, con la maggioranza dei nuovi ceppi virali che si origina in Asia. Tale andamento consente di prevedere con buona approssimazione quale ceppo virale circolerà e quale tipo di vaccino si potrà approntare.

I vari stipti di virus influenzale vengono di norma identificati con una sigla che porta le indicazioni del luogo di isolamento, dell'epoca dello stesso ed i caratteri antigenici dell'emoagglutinina e della neuraminidasi. Così ad esempio il virus indicato come "A/Hong Kong/1/68 (H3N2)" è un virus A, isolato ad Hong Kong come primo (1/1) isolamento del 1968 (1/68) e possiede un'emoagglutinina di tipo 3 (H3) ed una neuraminidasi di tipo 2 (N2). Ciò vuol dire che rispetto al virus A/Singapore/1/57 (H2N2) esso possiede un'emoagglutinina di diversa configurazione antigenica e quindi appartiene ad un diverso tipo antigenico.

I vaccini disponibili: quanto proteggono, per quali soggetti sono indicati a chi sono suggeriti e quanto sono realmente diffusi

Esistono in commercio diverse preparazioni del vaccino antinfluenzale.

In Italia sono disponibili i seguenti tipi di vaccino (6):

- il vaccino a virus frazionato, detto anche "split", costituito da virioni frazionati con trattamenti chimici di diversa natura finalizzati a rimuovere le componenti lipidiche (spesso associate a fenomeni di reattogenicità);
- il vaccino a subunità, ottenuto dal precedente e costituito esclusivamente dalle due proteine di superficie H ed N, ottenute dai virioni interi, frazionati e purificati;
- il vaccino virosomale, costituito da liposomi che nel loro doppio strato lipidico incorporano gli antigeni virali in modo da mimare sia la morfologia virale sia la presentazione naturale degli antigeni al sistema immunitario;
- il vaccino adiuvato, contenente il composto MF59, capace di potenziare la risposta immunitaria umorale, dopo somministrazione per via parenterale, e di superficie attraverso la produzione di IgA secretorie sulla mucosa dopo somministrazione intranasale.

Esistono inoltre vaccini a virus vivo attenuato in cui si genera un mutante termosensibile; l'efficacia maggiore di tali formulazioni, legata all'induzione di un'immunità di superficie, si accompagna al rischio di una reversione della virulenza del ceppo vaccinale (6).

Data la loro estrema tollerabilità, i vaccini tipo split e a subunità sono quelli maggiormente indicati per l'immunizzazione di soggetti in età pediatrica; il vaccino a subunità è da preferire nel caso di reazioni avverse a precedenti vaccinazioni antinfluenzali; il vaccino adiuvato è invece indicato nei soggetti ultrasessantacinquenni, vista la ridotta responsività del sistema immunitario in questa categoria di soggetti (6).

I vaccini in commercio offrono una protezione immunitaria in circa il 70-80% dei casi con un range variabile dal 50 al 95%. L'immunizzazione inizia dopo 8-10 giorni dalla somministrazione del vaccino; il titolo anticorpale risulta massimo dopo 2-4 settimane e diminuisce poi progressivamente nel corso dei 12 mesi successivi (6).

Il fondamento dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale risiede nella concordanza dei ceppi vaccinali con quelli circolanti. Per tale motivo i vaccini antinfluenzali sono sottoposti ogni anno ad un processo di adattamento sulla base dei dati epidemiologici raccolti dal "Global Influenza Surveillance Network dell'OMS", rete che si avvale della collaborazione dei "National Influenza Centres" (NIC), dislocati in 83 paesi del mondo (in Italia il NIC è situato presso il Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità).

Sulla base dei dati ottenuti e rettificati nel marzo 2005 presso "l'European Agency for the Evaluation of Medical Products" i vaccini in commercio nella stagione 2005-2006 dovranno includere, per quanto riguarda l'emisfero settentrionale, i seguenti antigeni:

- antigene analogo al ceppo A/Nuova Caledonia 20/99 (H1N1);
- antigene analogo al ceppo A/California 7/04 (H3N2);
- antigene analogo al ceppo B/Shanghai 361/02.

Il periodo ottimale per l'avvio delle campagne di vaccinazione antinfluenzale, data la nostra situazione climatica e l'andamento temporale mostrato dalle epidemie degli anni precedenti, è quello autunnale, a partire dalla metà di ottobre fino alla fine di novembre.

Lo schema di somministrazione del vaccino per i soggetti in età pediatrica è il seguente:

- soggetti di età compresa tra 6 mesi e 36 mesi (vaccino split o sub-unità): mezza dose (0,25 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta; mezza dose se già vaccinati in precedenza;
- soggetti di età compresa tra 3 anni e 9 anni (vaccino split o sub-unità): 1 dose (0,5 ml) ripetuta a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta; 1 dose se già vaccinati in precedenza;
- soggetti di età superiore ai 9 anni (vaccino split o sub-unità): 1 dose.

Come si evidenzia dallo schema, vista l'alta probabilità, per un soggetto giovane adulto, di essere già stato infettato dai ceppi A/H3N2, A/H1N1 e B si raccomanda una sola dose di vaccino antinfluenzale compiuti i 9 anni di età.

Prendendo spunto dalla Circolare Ministeriale su "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2005-2006" vediamo ora le categorie a rischio in età pediatrica per le quali la vaccinazione antinfluenzale è molto consigliata (4):

1. bambini di età superiore ai 6 mesi affetti da:

- malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma persistente, la displasia broncopulmonare [BPD] e la fibrosi cistica [FC]);
- malattie croniche dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;
- diabete mellito e altre malattie metaboliche;
- malattie renali con insufficienza renale;
- malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
- malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o HIV;

- sindromi da malassorbimento intestinale;

- patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;

2. bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di sindrome di Reye in caso di infezione influenzale

3. bambini pretermine (nati prima della 37° settimana di gestazione) e di basso peso alla nascita (inferiore a 2.500 g), dopo il compimento del 6° mese

4. bambini ricoverati presso strutture per lungodegenti.

Accanto a queste categorie ad alto rischio recentemente l'American Academy of Pediatrics ha voluto affiancare un altro gruppo di soggetti per i

quali la vaccinazione risulta essere vantaggiosa; in particolare è stato evidenziato come i soggetti sani di età compresa tra i 6 e i 23 mesi siano a rischio per complicanze legate all'influenza (dall'otite media fino alle polmoniti e sepsi sostenute da pneumococco e stafilococco) ed abbiano una maggior probabilità di essere ospedalizzati. Da ciò si deduce quindi che una copertura vaccinale di questi bambini si traduce in un guadagno non solo per la salute pubblica ma anche per l'economia del paese (7). Da un punto di vista epidemiologico l'analisi statistica dei dati ottenuti negli Stati Uniti dai database dei Centers for Diseases Control and Prevention mostra come la copertura vaccinale dei bambini sia inferiore a quella riscontrata negli adulti.

Studi epidemiologici condotti su categorie di soggetti a rischio mostrano come ad esempio la copertura vaccinale dei bambini asmatici seguiti presso centri di I° livello sia intorno al 9-10%; valori intorno al 25% si ottengono invece presso strutture specialistiche in soggetti affetti da asma persistente di grado moderato-severo; laddove peraltro venga implementato un sistema di richiamo per i pazienti a rischio si raggiungono percentuali del 32% (8).

Valori intorno al 79% si osservano presso i Centri di trattamento della Fibrosi Cistica.

Dati provenienti invece dal Behavioral Risk Factor Surveillance System relativi al febbraio 2005 mostrano una copertura vaccinale del 48% nei soggetti di età compresa tra i 6 mesi e i 23 mesi e pari al 35% dei soggetti di età compresa tra i 2 e i 17 anni con almeno un fattore di rischio maggiore (8). I dati in Italia, forniti dai registri delle Regioni e Province autonome, mettono in evidenza una ridotta copertura vaccinale in età pediatrica. In particolare i dati relativi alla stagione influenzale 2004-2005 mostrano valori medi intorno al 4% della popolazione pediatrica generale (età compresa tra 0 e 15 anni) contro un 66% relativo ai soggetti ultrasessantenni (dati del 7/10/2004). Confrontando comunque i dati relativi alle ultime 5 stagioni influenzali il trend risulta positivo grazie all'opera di sensibilizzazione operata negli ultimi anni (10,5% della popolazione generale nella stagione 1999-00 contro il 17,7% della scorsa stagione) (9).

Indicazioni, efficacia e tollerabilità del vaccino antinfluenzale nella patologia respiratoria del bambino

Come abbiamo appena visto anche dalla succitata circolare ministeriale, la vaccinazione antinfluenzale

è suggerita e gratuitamente dispensata per malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, specificando tra esse la BPD, la fibrosi cistica e l'asma persistente. Tale indicazione è basata sull'evidenza che nella BPD le infezioni virali conducono a morbilità significativa con lunghe e frequenti ospedalizzazioni durante il periodo di picco dell'epidemia influenzale (10) e sul dato che le infezioni virali del tratto respiratorio nel bambino con fibrosi cistica hanno un effetto di deterioramento sulla funzionalità polmonare e sulla progressione della malattia (11-14). Tuttavia, sebbene esistano prove di una buona risposta anticorpale e della sicurezza per il vaccino in entrambe le suddette malattie (15, 16), non esistono al momento dati sulla reale efficacia della vaccinazione antinfluenzale nel contenimento della progressione di tali patologie. Una recente *review* del Cochrane Database nega benefici clinici tangibili nei pazienti con FC sulla base degli studi randomizzati analizzati ed auspica che si impostino nuovi studi in grado di determinare l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale sulla base di importanti *outcome* clinici (16).

Altra patologia cronica respiratoria considerata ad alto rischio di peggioramento in caso di infezione influenzale è l'asma persistente. È ben noto come le infezioni respiratorie virali rappresentino il trigger della maggior parte (80-85%) delle riacutizzazioni asmatiche (17). Il virus influenzale potrebbe quindi innescare con maggior facilità riacutizzazioni asmatiche ed eventualmente un peggioramento della funzione polmonare in soggetti suscettibili a causa della flogosi cronica tipica dell'asma persistente. Su tale ipotesi si basa la raccomandazione della circolare ministeriale così come quella delle Linee Guida internazionali sulla gestione dell'asma (3, 18). Tuttavia, una recente *review* del Cochrane Database ha negato l'esistenza di prove solide a supporto di tale ipotesi (19). Anche nella versione italiana aggiornata delle Linee Guida GINA (Global Initiative for Asthma, consultabile al sito internet www.ginasma.it/slide/2003/linee/gina_wr_ita.pdf) si cita la suddetta *review* della Cochrane sostenendo che "non esistono sufficienti evidenze per poter valutare i pro e i contro della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti asmatici". In realtà, infatti, gli studi clinici randomizzati metodologicamente ben congegnati sono pochi, il tipo di vaccino utilizzato e la via di somministrazione varia da studio a studio, così come la definizione di "riacutizzazione di asma", rendendo difficile una comparazione adeguata dei dati (20). Tuttavia, nonostante ciò, nelle Linee Guida

GINA si ribadisce che “pazienti con asma di media gravità e grave dovrebbero sottoporsi a vaccinazione antinfluenzale ogni anno”, citando a supporto di questa affermazione un lavoro che dimostra la sicurezza della somministrazione del vaccino anche nei soggetti con asma severo, ma che niente dice sull'efficacia nella prevenzione delle riacutizzazioni asmatiche (21).

Conclusioni

In assenza di prove cliniche certe di efficacia, la raccomandazione all'effettuazione della vaccinazione antinfluenzale nei bambini con malattia respiratoria può essere ritenuta non del tutto giustificata. Tuttavia, è auspicata l'esecuzione di studi clinici randomizzati più omogenei e quindi più compiutamente comparabili di quelli sui quali si sono

basate le *review* sistematiche che negano l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale non solo come valido strumento di riduzione delle riacutizzazioni del bambino asmatico, ma anche di contenimento della morbilità respiratoria e della progressione del deterioramento della funzione polmonare nel bambino affetto da altre malattie respiratorie croniche come la FC e la BPD. Nel frattempo, basandosi su dati di indiscussa sicurezza della vaccinazione antinfluenzale, sia le autorità di Sanità Pubblica sia numerosi organismi scientifici tendono comunque a promuovere la vaccinazione antinfluenzale. La realtà pratica vede comunque una modesta adesione a questo suggerimento, poiché in assenza di evidenze cliniche robuste è difficile per il pediatra, soprattutto nel bambino asmatico, raccomandare anche la vaccinazione antinfluenzale in un calendario vaccinale già folto.

Bibliografia

1. Cox NJ, Fukuda K. *Influenza*. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 27-38.
2. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. *Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children*. N Engl J Med 2000; 342: 232-239.
3. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, et al. *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep 2005; 29: 1-40.
4. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2005-2006*. Circolare del 5 Agosto 2005, Ministero della Salute.
5. La Placa M, Ajello L, Barbanti Brodano G, et al. *Principi di microbiologia medica*. Nona edizione. Bologna: Società Editrice Esculapio s.r.l. 2001.
6. Zannino L. *Le vaccinazioni: perché, quando e come*. Manuale pratico. Cento (FE): Editeam 1999.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Recommendations for influenza immunization of children*. Pediatrics 2004; 113: 1441-1447.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Estimated influenza vaccination coverage among adults and children-United States, September 1, 2004-January 31, 2005*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 304-307.
9. *Vaccinazione anti-influenzale: coperture nella popolazione generale 1999-2005*. Influnet, Ministero della Salute.
10. Kinney JS, Robertsen CM, Johnson KM, et al. *Seasonal respiratory viral infections. Impact on infants with chronic lung disease following discharge from the neonatal intensive care unit*. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 81-85.
11. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, et al. *Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis*. Pediatrics 1999; 103: 619-626.
12. Pribble CG, Black PG, Bosso JA, Turner RB. *Clinical manifestations of exacerbations of cystic fibrosis associated with nonbacterial infections*. J Pediatr 1990; 117: 200-204.
13. Conway SP, Simmonds EJ, Littlewood JM. *Acute severe deterioration in cystic fibrosis associated with influenza A virus infection*. Thorax 1992; 47: 112-114.
14. Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW. *Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis*. J Paediatr Child Health 1991; 27: 308-311.
15. Brydak LB, Fracka B, Machala M, Szkudlarek D. *Antibody response to influenza vaccine in children with bronchopulmonary dysplasia*. Infection 2001; 29: 181-182.
16. Tan A, Bhalla P, Smyth R. *Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001753.
17. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. *Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children*. BMJ 1995; 310: 1225-1229.
18. 2000 Red Book: *Report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000.
19. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. *Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Cichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
20. Radzik D, Pingitore G per la Commissione Asma della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP). *La vaccinazione antinfluenzale previene le riacutizzazioni nei bambini asmatici? Una revisione sistematica della letteratura*. Rivista Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (RIAIP) 2004; 6: 10-13.
21. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. *The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma*. N Engl J Med 2001; 345: 1529-1536.

Isabella Monne*, Luca Busani**, Ilaria Capua*

* Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Legnaro (PD) (Laboratorio di Referenza Nazionale ed OIE/FAO per la Malattia di Newcastle e l'Influenza Aviaria); ** Centro Regionale Epidemiologia Veterinaria, Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Legnaro (PD)

Influenza aviaria: aspetti zoonosici e rischi per la salute umana

Avian flu: zoonotic features and risks for human health

Parole chiave: influenza aviaria, salute umana

Key words: *avian flu, human health*

Riassunto. I volatili acquatici sono il naturale reservoir dei virus dell'influenza aviaria ma l'infezione naturale con tali virus può verificarsi anche nei volatili terrestri e in diverse specie di mammiferi, compreso l'uomo. Il virus influenzale aviario ha svolto un ruolo chiave nelle pandemie influenzali del 1918, del 1957 e del 1968. Queste si sono, infatti, verificate in seguito alla diffusione nella popolazione umana di 3 distinti virus influenzali originatisi dal riassortimento tra virus influenzali aviari ed umani (1957 e 1968) o dall'adattamento di un virus interamente aviario all'ospite umano (1918). Dal 2003 circolano, nel Sud Est Asiatico, virus influenzali del sottotipo H5N1 ad alta patogenicità e oggi tali virus hanno raggiunto livelli endemici nel pollame di molti paesi asiatici e causato un numero crescente di casi di infezione nell'uomo. La situazione orientale ha generato il timore per un'imminente pandemia influenzale ma, ad oggi, il virus influenzale aviario H5N1 non possiede una tra le più importanti caratteristiche necessarie a rendere un virus influenzale potenzialmente pandemico: la capacità di trasmettersi in modo efficiente da uomo a uomo.

Nella presente pubblicazione vengono riportate alcune informazioni sulle caratteristiche dei virus influenzali aviari e in particolare sui rischi connessi alla circolazione di tali virus per la salute pubblica.

Summary. *The natural reservoir of influenza A viruses are aquatic birds, but natural infection with these viruses have been reported in a variety of animal species including humans. The virus strains responsible for the 20th century's influenza pandemics originated from avian influenza viruses, either through genetic reassortment between human and avian influenza strains (1957 and 1968) or through direct transmission of avian influenza viruses to human (1918).*

Outbreaks of highly pathogenic H5N1 viruses have been identified among poultry in many Asian countries since 2003. Now H5N1 viruses have reached levels of endemicity among poultry in several South-East Asian countries causing an increasing number of human infections. The Asian developments have raised the level of concern for an imminent influenza pandemic. However, at present there is no evidence of efficient spread of H5N1 virus between humans.

This article reviews information about avian influenza viruses and about the risks to human health brought by these viruses.

Accettato per la pubblicazione il 3 febbraio 2006.

Corrispondenza: Dott.ssa Ilaria Capua, Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Viale dell'Università 10, 35020 Legnaro (PD); e-mail: icapua@izsvenezie.it

Introduzione

Periodicamente nella popolazione umana vengono introdotti e si diffondono virus influenzali con caratteristiche antigeniche completamente diverse da quelle dei virus circolati in precedenza. Questo evento si è verificato ripetutamente in passato e la mancanza di un'adeguata copertura anticorpale, nei confronti delle nuove varianti virali, è stata più volte all'origine di pandemie influenzali con conseguenze gravissime sulla salute pubblica.

I ceppi virali responsabili di tre delle quattro pandemie influenzali, verificatesi nel ventesimo secolo, hanno avuto origine da virus dell'influenza aviaria sia attraverso riassortimento tra virus influenzali umani ed aviari che mediante adattamento all'ospite umano di ceppi influenzali aviari. Questo dato, associato al verificarsi sempre più frequente di fenomeni di trasmissione diretta dai volatili all'uomo di virus influenzali aviari, ha notevolmente

aumentato il livello di attenzione su tali virus quali possibili candidati per la prossima pandemia influenzale.

Virologia

Il virus dell'influenza aviaria appartiene al genere Orthomyxovirus, famiglia Orthomyxoviridae. È un virus a RNA monocatenario a polarità negativa, dotato di *envelope*, di grandezza compresa tra 80 e 100 nm. Il genoma dei virus influenzali è segmentato e questa caratteristica ne condiziona le proprietà biologiche permettendo il fenomeno del riassortimento genico.

Gli otto segmenti genici del virus codificano per 10 proteine, 3 delle quali, comprese nell'*envelope*, ricoprono un ruolo importante perché stimolano, in vario grado, la principale risposta immunitaria neutralizzante dell'ospite; esse sono l'emoagglutinina (HA) che media l'interazione tra virus e recettori della cellula ospite, la neuraminidasi (NA) che facilita il rilascio della progenie virale dalle cellule infette e la proteina di matrice 2 (M2) che funziona da canale ionico regolando il pH interno del virus.

Sulla base delle differenze antigeniche delle proteine interne NP ed M1, i virus dell'influenza possono essere divisi in tre tipi: A, B e C. Tutti i virus dell'influenza aviaria sono classificati come tipo A. A loro volta i virus del tipo A possono essere suddivisi in 16 sottotipi sulla base dell'antigene emoaagglutinante (HA). Si conoscono inoltre 9 sottotipi di neuraminidasi (NA) antigenicamente differenti (1). Tutte le combinazioni degli antigeni HA e NA sono state isolate dai volatili selvatici a testimonianza dell'estrema variabilità genetica ed antigenica dell'agente eziologico.

Dal punto di vista della patogenicità nei volatili, i virus dell'influenza aviaria vengono classificati in virus influenzali a bassa patogenicità (LPAI, dall'inglese Low Pathogenicity Avian Influenza) causata dai ceppi virali appartenenti a tutti i sottotipi di emoaagglutinina conosciuti (H1-H16) e virus ad alta patogenicità (HPAI, dall'inglese Highly Pathogenicity Avian Influenza) causata da alcuni virus appartenenti solo ai sottotipi H5 e H7. È stato dimostrato che i virus a bassa patogenicità appartenenti ai sottotipi H5 e H7 sono i progenitori dei virus ad alta patogenicità ed il passaggio avviene attraverso fenomeni di mutazione genetica che sono il risultato di un tentativo di adattamento del virus dall'ospite naturale (uccello selvatico) all'ospite domestico (pollo-tacchino).

Nei volatili la forma clinica ad alta patogenicità è causata solo da alcuni ceppi virali del sottotipo H5 e H7 che contengono molteplici aminoacidi basici (MBAA) a livello del sito di clivaggio della molecola dell'emoagglutinina. Questa glicoproteina è presente nell'*envelope* del virus come precursore H0. Il clivaggio di questa molecola in due subunità (H1 e H2) è un passaggio essenziale per conferire infettività alle particelle virali. La presenza o l'assenza di MBAA nel sito di clivaggio condiziona la scissione enzimatica della molecola. Infatti, la presenza di MBAA permette il clivaggio del precursore H0 da parte di proteasi ubiquitarie (tra cui la furina) largamente presenti nei tessuti dell'ospite. La replicazione virale può quindi avvenire in numerosi organi determinando un'infezione generalizzata che conduce a morte il soggetto. Nei ceppi virali a bassa patogenicità, che non contengono MBAA nel sito di clivaggio, il precursore H0 può essere scisso solo dalla tripsina o da enzimi tripsino-simili. Ne consegue che la replicazione di questi ceppi virali risulta limitata ai tessuti dove questi enzimi sono presenti, principalmente l'epitelio del tratto intestinale e respiratorio. In quest'ultimo caso la sintomatologia clinica rimane localizzata a questi apparati.

I *reservoir* naturali dei virus dell'influenza tipo A sono i volatili acquatici ma l'infezione naturale con tali virus è stata ripetutamente riscontrata anche nei volatili terrestri e in diverse specie di mammiferi. Un ruolo singolare nell'evoluzione dei virus influenzali aviari è svolto dal suino poiché presenta una costellazione recettoriale, a livello dell'epitelio respiratorio, che rende possibile l'infezione e la replicazione sia dei virus influenzali aviari che dei virus influenzali dei mammiferi (2). Questa caratteristica rende il suino una fonte potenziale di nuovi ceppi virali pandemici, dal momento che mediante la coinfezione di una medesima cellula con virus influenzali di origine umana ed aviaria si potrebbe generare, mediante riassortimento, una progenie virale con geni provenienti da ambedue i progenitori, capace di replicare nell'uomo e con caratteristiche antigeniche e di patogenicità non prevedibili. Di recente è stato osservato che anche la quaglia possiede delle caratteristiche recettoriali, a livello tracheale e intestinale, che rendono possibile l'interazione con virus influenzali di origine non solo aviaria ma anche umana. Anche la quaglia può quindi fornire un ambiente idoneo alla creazione di nuovi riassortanti influenzali (3).

Influenza aviaria e rischio pandemico

Tre sono i prerequisiti necessari affinché un qualsiasi virus influenzale sia in grado di dare origine ad una pandemia nell'uomo: il virus deve avere delle caratteristiche antigeniche nuove per le quali non esista un'adeguata copertura immunitaria nella popolazione, deve inoltre essere capace di replicare nell'uomo dando malattia e infine deve essere in grado di trasmettersi in modo efficiente da un soggetto infetto ad un altro. Nel corso del ventesimo secolo questa condizione si è realizzata quattro volte con le pandemie del 1918, del 1957, del 1968 e del 1977 ed ha provocato la perdita di milioni di vite umane.

La pandemia del 1977 è la sola delle quattro che non ha avuto origine da virus influenzali aviari. Nota come "influenza Russa", ha avuto origine in Oriente e tutti gli 8 geni del virus responsabile, sottotipo H1N1, erano strettamente correlati ai rispettivi geni di ceppi virali circolanti nella popolazione umana nel 1950 (4).

I ceppi virali responsabili delle pandemie influenzali del 1957 e del 1968 hanno avuto origine nel Sud Est Asiatico attraverso fenomeni di riassortimento genico tra virus influenzali aviari e virus circolanti nella popolazione umana (Figura 1) (5). La cosiddetta "influenza Asiatica" del 1957 è stata causata

da un virus del sottotipo H2N2 risultato dalla ricombinazione tra i geni di un ceppo H1N1 circolante nella popolazione umana e i geni H2, N2 e PB1 di un virus aviario diffuso in quel periodo tra le anatre selvatiche. Anche il virus H3N2 responsabile dell'"influenza Hong Kong" del 1968 è risultato da un fenomeno di riassortimento genetico e in particolare esso possedeva 2 geni (H3 e PB1) derivati da virus aviari e i restanti geni di un ceppo umano H2N2 circolante all'epoca in Asia. È stato ipotizzato che, nella formazione di questi ceppi virali pandemici, il suino abbia agito da *mixing vessel*, offrendo l'ambiente idoneo per la creazione di tali riassortanti.

Da un evento diverso dal riassortimento genetico ha avuto origine il virus responsabile della pandemia del 1918, la più grave della storia moderna, nota anche come "influenza spagnola". Di recente è stato possibile analizzare tutti gli 8 segmenti genici del virus H1N1, responsabile di tale pandemia e l'indagine ha rivelato che l'intero genoma del virus era composto da geni aviari e si è trasmesso all'uomo in modo diretto attraverso adattamenti progressivi (6, 7). Fino a pochi anni fa si riteneva che l'infezione diretta dell'uomo da parte di virus influenzali aviari fosse un'evenienza alquanto inverosimile ma il risultato delle analisi sul virus pandemico del 1918 e la serie di eventi verificatesi di

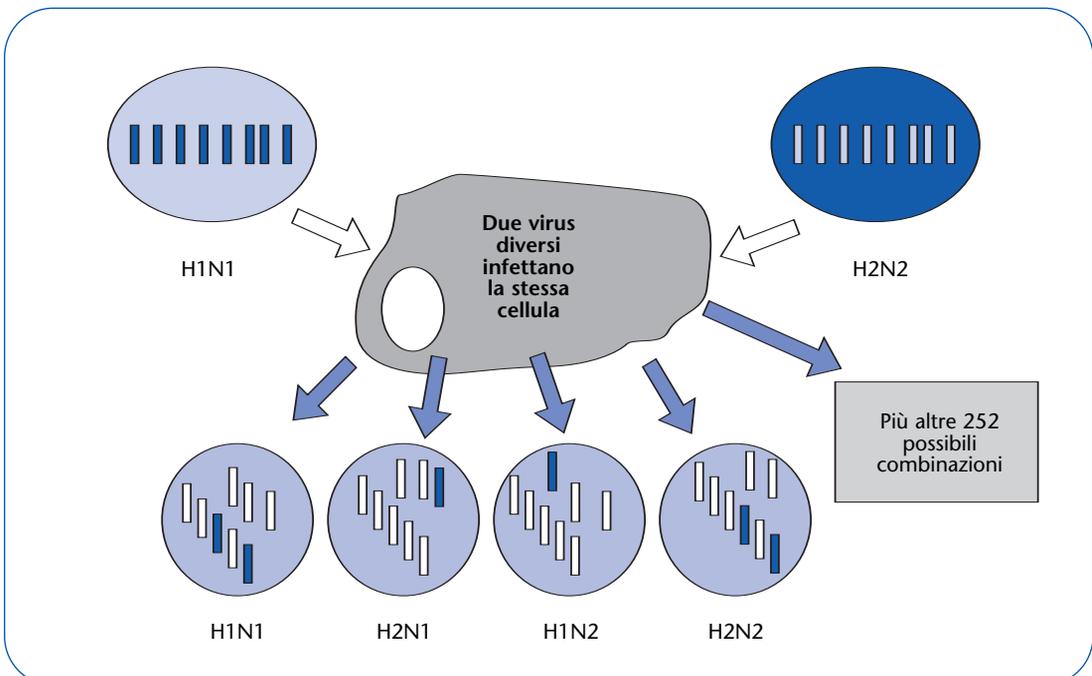


Figura 1 Riassortimento genico tra virus influenzali tipo A.

recente hanno drammaticamente modificato la prospettiva delle infezioni umane da parte dei virus influenzali aviari.

Fino al 1996 erano stati riportati in letteratura un numero di casi di infezione diretta dell'uomo da parte di virus influenzali aviari estremamente ridotto e la manifestazione di una sintomatologia clinica lieve e transitoria nei soggetti infetti invitava a credere che questi virus non rappresentassero un pericolo per la salute pubblica. Negli ultimi 8 anni si è andata però delineando una realtà ben diversa che è drammaticamente evoluta nell'attuale situazione del Sud Est Asiatico (*Tabella 1*).

Nel maggio del 1997 ad Hong Kong un virus influenzale del sottotipo H5N1 è stato responsabile di 18 casi di infezione nell'uomo, 6 dei quali ad esito fatale (8-10). L'analisi genetica del ceppo virale ha dimostrato che i virus isolati dai 18 casi

umani erano identici a quelli riscontrati nel pollame domestico locale. Entrambi i ceppi di H5N1, umani ed aviari, possedevano aminoacidi basici multipli a livello del sito di clivaggio, caratteristica tipica di ceppi ad alta patogenicità.

Anche i sottotipi H9N2 ed H7N7 sono stati responsabili di infezione nell'uomo con un andamento clinico meno grave rispetto a quello associato al virus H5N1 del 1997. Il sottotipo influenzale H9N2, a bassa patogenicità, è stato isolato nel 1999 ad Hong Kong in 2 bambini colpiti da una forma respiratoria (11). I geni interni di tale virus erano strettamente correlati a quelli degli H5N1 isolati ad Hong Kong nel 1997 (12). I virus del sottotipo H9N2 sono ormai endemici nel pollame in Medio ed Estremo Oriente e questa caratteristica, associata alla capacità acquisita da alcuni ceppi di tale virus di legarsi ai recettori delle cellule umane,

Tabella 1 Casi di infezione umana con virus influenzali aviari dal 1997 ad oggi.

Anno	Luogo	Ceppo	Descrizione
1997	Hong Kong	H5N1	Epidemia nel pollame e casi di infezione nell'uomo. 18 persone infettate, 6 morti. Distruzione di 1,5 milioni di polli per profilassi.
1999	Cina e Hong Kong	H9N2	Infezione confermata in 2 bambine. Sono stati riportati casi di infezione nell'uomo anche in Mailand China tra il 1998 e il 1999.
2002	Virginia, USA	H7N2	Epidemia nel pollame e un caso di sieroconversione nell'uomo.
2003	Cina e Hong Kong	H5N1	2 casi di infezione in una famiglia di Hong Kong di ritorno da un viaggio in Cina. 2 persone ricoverate, 1 morto. Un ulteriore soggetto con sintomi respiratori e successivo decesso nella medesima famiglia. Non effettuate analisi virologiche.
2003	Olanda	H7N7	Epidemia nel pollame seguita da infezioni nell'uomo e nei maiali. 89 casi di infezione nell'uomo. Morte di 1 veterinario. La gran parte delle infezioni seguivano al contatto diretto con pollame infetto; 3 casi probabilmente derivati dalla trasmissione uomo-uomo.
2003	New York, USA	H7N2	1 uomo ricoverato.
2004	Thailandia e Vietnam	H5N1	Da dicembre 2003 a marzo 2004, 12 casi umani confermati in Thailandia e 23 in Vietnam. 23 morti.
2004	Canada	H7N3	Epidemia nel pollame associata a casi umani di congiuntivite.
2004/ 2005	Thailandia e Vietnam	H5N1	Da giugno 2004 nuovi focolai nel pollame. Thailandia: 21 casi di infezione nell'uomo, 13 morti. Vietnam 93 casi di infezione, 42 mortali.
2005	Indonesia e Cambogia	H5N1	Indonesia: 12 casi di infezione, 7 morti. Cambogia: 4 casi di infezione, 4 mortali.

hanno aumentato il timore nei confronti di questo sottotipo virale quale possibile candidato per la prossima pandemia influenzale (13).

Anche in Europa si sono di recente verificati dei casi di infezione nell'uomo ad opera di virus dell'influenza aviaria. Questo è accaduto nel 2003 in Olanda nel corso di una delle più gravi epidemie influenzali che abbia mai colpito il pollame domestico. Durante questa epidemia, causata da un virus H7N7 ad alta patogenicità, sono stati diagnosticati 89 casi di infezione umana. La sintomatologia clinica osservata è stata di quella di congiuntivite acuta associata o meno a sintomi simil-influenzali (14) mentre nell'unica vittima causata, un veterinario di 57 anni, si sono riscontrati mal di testa, ipertermia e successiva insorgenza di insufficienza respiratoria e renale ad esito letale.

La trasmissione interspecie del virus influenzale aviario H5N1 si è quindi verificata nuovamente nel febbraio del 2003 provocando infezione in 2 membri di una famiglia di Hong Kong con comparsa di una forma respiratoria grave ad esito letale per uno dei soggetti colpiti (15). Ma è a partire dai primi mesi del 2004 che il numero dei casi di infezione nell'uomo sono aumentati, coinvolgendo contemporaneamente diversi paesi del Sud Est Asiatico. Nel Dicembre del 2003 si è verificata un'epidemia da H5N1 ad alta patogenicità nel pollame nella Repubblica Coreana (16). Successivamente un numero notevole di focolai causati da virus antigenicamente correlati si sono verificati nei volatili in Thailandia, Vietnam, Cina, Cambogia, Laos, Malesia e Indonesia. Così come è accaduto per i volatili, anche i casi di infezione nell'uomo a opera del virus H5N1 ad alta patogenicità hanno conosciuto un incremento nel 2004 interessando nuove regioni del Sud Est Asiatico, quali Vietnam e Thailandia, seguite nel 2005 dai casi di Cambogia e Indonesia (17, 18). A Novembre 2005, il numero totale di casi umani dovuti al virus aviario H5N1 ammonta a 133, 68 dei quali ad esito fatale (19). La trasmissione dei virus influenzali aviari tra i volatili si può verificare per via diretta o indiretta, attraverso il contatto con materiali contaminati da feci o secrezioni di animali infetti. Con lo stesso criterio sembra verificarsi la trasmissione dei virus influenzali aviari dagli uccelli all'uomo (14, 20, 18). Nel caso del virus H5N1 asiatico la comparsa dei sintomi si è, infatti, verificata nella gran parte dei casi umani a pochi giorni di distanza dall'esposizione diretta a volatili vivi o dalla manipolazione di

pollame infetto. Tuttavia, all'anamnesi, alcuni soggetti, infettati da tale virus aviario, non riportavano alcun contatto recente con volatili. Si ipotizza che all'origine di alcuni di questi casi sia stata, quindi, l'esposizione ad ambienti contaminati dal virus. È stato dimostrato che le anatre, infettate dal virus H5N1 circolante attualmente in Asia, sono in grado di eliminare, per periodi prolungati, una notevole quantità di virus (21). Dal momento che l'acqua di canali e stagni, densamente popolata da volatili acquatici, viene comunemente bevuta o utilizzata nelle attività ricreative da molte popolazioni asiatiche, è ipotizzabile che proprio l'acqua possa, in alcuni casi, aver agito da mezzo di trasmissione dell'infezione dai volatili selvatici all'uomo (22).

Anche il consumo di pollame crudo infetto è considerato una potenziale via di diffusione del virus influenzale H5N1 dai volatili ai mammiferi. La trasmissione di tale virus si è infatti verificata in felini di specie diversa dopo la somministrazione di carcasse di polli crudi infetti. Tigri e leopardi, in uno zoo in Thailandia, e alcuni felini domestici, in una prova sperimentale, hanno contratto l'infezione in questo modo, manifestando poi segni respiratori in molti casi ad esito fatale (23-25).

Sono stati riconosciuti un numero ridotto di casi di trasmissione da uomo a uomo di virus influenzali aviari, tutti verificatisi in seguito ad uno stretto e prolungato contatto senza mezzi di protezione con pazienti infetti (22, 14, 26). Anche il virus influenzale aviario H5N1 ad alta patogenicità, circolante nel Sud Est Asiatico, non è attualmente in grado di trasmettersi in modo efficiente da uomo a uomo ma un attento monitoraggio deve essere necessariamente condotto su tale virus al fine di identificare con tempestività un eventuale aumento del livello di adattamento del virus all'ospite umano.

Casi di influenza aviaria in soggetti pediatrici

Nel corso dei focolai di influenza aviaria, che si sono susseguiti a partire dal 1997 in Asia, sono stati più volte coinvolti nell'infezione anche soggetti pediatrici. Nel corso dell'epidemia da H5N1 del 1997 ad Hong Kong sono stati colpiti dall'infezione 6 soggetti di età inferiore ai 18 anni. In 2 pazienti, un bambino di 3 anni e una bambina di 13 anni, l'infezione ha avuto esito letale per insufficienza respiratoria associata a insufficienza renale e a coagulopatia

intravasale disseminata. In un bambino di 2 anni l'infezione ha dato origine ad una grave polmonite e negli altri pazienti si è riscontrata un'infezione a carico delle vie respiratorie superiori senza complicazioni (8-10).

Anche il sottotipo influenzale H9N2 è stato responsabile di infezione in 2 bambini. In particolare sono stati colpiti 2 soggetti di 4 anni e 1 anno di età, provenienti da due aree distinte di Hong Kong e ricoverati in 2 ospedali diversi con una sintomatologia del tutto simile, caratterizzata da ipertermia, anoressia, vomito e infiammazione dell'orofaringe. In entrambi i bambini l'infezione ha avuto esito benigno (11).

Nel 2003 ad Hong Kong il sottotipo influenzale H5N1 è stato nuovamente responsabile di infezione nell'uomo e ha determinato una forma respiratoria grave ma non letale anche in un paziente pediatrico di 8 anni (15).

A partire dai primi mesi del 2004 in Thailandia e Vietnam il virus H5N1 è stato responsabile di diversi casi di infezione che hanno interessato soprattutto soggetti di giovane età colpiti da gravi forme respiratorie in molti casi ad esito fatale. Tutti i soggetti infetti avevano ipertermia, tachipnea e tosse secca. È da notare che in tutti i casi di infezione thailandesi, di inizio 2004, si sono manifestate anche rinorrea e mal di gola mentre nessuno dei pazienti vietnamiti, dello stesso periodo, ha riportato tali sintomi presentando, invece, con frequenza maggiore, una sintomatologia intestinale con diarrea. L'esame radiografico del torace di tutti i soggetti risultava anormale con infiltrazioni bilaterali, collasso lobare, consolidazione focale e broncogramma aereo. Le indagini di laboratorio evidenziavano in tutti i pazienti linfopenia, trombocitopenia ed un notevole aumento del livello delle transaminasi (27, 18).

Nello stesso periodo in Vietnam il virus H5N1 è stato isolato dal fluido cerebrospinale e da tamponi faringei e rettali di un bambino di 4 anni colpito da un'infezione ad esito fatale, con sintomatologia atipica. Il soggetto riportava infatti diarrea acquosa, ipertermia, ipotensione e vomito senza i comuni sintomi respiratori. Successivamente nel paziente era comparsa una sintomatologia nervosa con convulsioni e coma e più tardi si erano manifestati anche sintomi respiratori. Dopo 5 giorni dall'ospedalizzazione il paziente era deceduto. Due settimane prima anche la sorella di questo soggetto, di 9 anni d'età, era deceduta con una medesima

sintomatologia inizialmente gastrointestinale e successivamente nervosa ma in tale soggetto non erano stati condotti esami virologici. Questa bambina era solita nuotare in un canale frequentato da anatre e la sua famiglia utilizzava l'acqua di quello stesso fossato in diverse attività domestiche (28). I virus influenzali aviari hanno quindi più volte coinvolto anche la popolazione infantile e il virus aviario H5N1 circolante tutt'oggi in Asia è stato isolato con particolare frequenza in bambini e giovani adulti inizialmente sani (29). La sintomatologia seguita all'infezione con virus aviari ha presentato livelli di gravità variabili, spesso drammatici nei pazienti infettati dal virus influenzale ad alta patogenicità H5N1. I sintomi più ricorrenti sono stati l'ipertermia e la tosse generalmente associate a linfopenia, trombocitopenia e aumento dei livelli delle transaminasi (30). L'infezione con il virus H5N1 ha causato in più pazienti una grave insufficienza respiratoria richiedendo il ricorso alla ventilazione meccanica tuttavia, in alcuni soggetti, la sintomatologia determinata da questo sottotipo virale non è rimasta confinata all'apparato respiratorio. La comparsa, infatti, di gravi sintomi gastrointestinali e nervosi in un paziente vietnamita spinge a credere che il virus influenzale H5N1 sia in grado di determinare un quadro sintomatologico molto più ampio di quanto si sia finora pensato e l'identificazione del virus vivo nelle feci di questo paziente costringe a rivedere i criteri alla base della trasmissione e del controllo dell'infezione con inevitabili riflessi sulla salute pubblica (28).

Conclusioni

L'aumento del numero dei focolai di influenza aviaria ad alta patogenicità nel pollame e la contemporanea crescita del numero dei casi di trasmissione diretta di questi virus all'uomo, hanno diffuso il timore per la comparsa di una nuova pandemia. Allo stato attuale il virus H5N1 ad alta patogenicità non possiede ancora una delle più importanti caratteristiche che rendono un virus capace di determinare una pandemia: l'abilità di diffondere efficacemente da uomo a uomo. Tuttavia il virus H5N1 è ormai endemico nel pollame di alcune regioni del Sud Est Asiatico e il perpetuarsi della sua circolazione aumenta il rischio di adattamento all'ospite umano attraverso fenomeni di mutazione o riassortimento genetico in ospiti intermedi, come il suino, o nell'uomo stesso.

La conseguenza di tutto questo è che oggi la cosiddetta *pandemic preparedness* è diventata un obiettivo importante in tutto il mondo. Recenti modelli matematici di simulazione di un'emergenza pandemica influenzale hanno evidenziato che una pandemia può essere contenuta se il virus viene rapidamente identificato, se i farmaci antivirali vengono somministrati rapidamente e in modo massivo intorno all'epicentro del focolaio e se vengono messe in atto adeguate misure di quarantena (31). Ecco quindi che i principali obiettivi della *pandemic preparedness* devono essere l'aumento della sorveglianza epidemiologica e della conoscenza dei virus influenzali, l'approvvigionamento di adeguati farmaci antivirali, l'identificazione di tecniche più rapide per la produzione dei vaccini.

Tutte queste precauzioni non devono però rimanere a limitata fruizione dei paesi occidentali. È infatti importante ricordare che la fonte di alcune delle precedenti pandemie e dell'attuale rischio pandemico è il Sud Est Asiatico e che attualmente molti dei paesi coinvolti dai focolai del virus H5N1 non possiedono mezzi e strutture adatte alla diagnosi, alla cura e alla sorveglianza del virus aviario. Per interrompere la circolazione del virus H5N1 in Oriente saranno necessari sicuramente onerosi investimenti economici ma sarà anche importante

offrire la possibilità, alle popolazioni locali, di diminuire la dipendenza dai laboratori stranieri attraverso il trasferimento delle conoscenze cliniche, epidemiologiche e tecniche in questi paesi. Solo in questo modo sarà possibile riconoscere precocemente i focolai influenzali e rispondere con immediatezza ad un'eventuale epidemia.

L'isolamento di virus influenzali antigenicamente correlati al virus circolante in Asia da volatili di aree geografiche ai limiti dei confini Europei, ha scatenato un inaspettato allarmismo mediatico. Se è vero che in Asia sono necessari immediati interventi per arginare la diffusione del virus aviario, è tuttavia importante ricordare che i focolai da virus influenzale H5N1, identificati in Siberia, Kazakistan, Mongolia, Turchia, Romania e Croazia, hanno interessato solo volatili domestici e selvatici e che nessun caso di infezione umana è stato, ad oggi (Novembre 2005), riconosciuto.

Per finire è importante sottolineare che l'Italia settentrionale è una zona ad alto rischio di introduzione di ceppi influenzali aviari e proprio per questo è opportuno che la collaborazione tra medici e veterinari sia costante al fine di garantire un comune fronte di lotta contro i virus influenzali aviari che rappresentano una grave minaccia oltre che per la sanità animale anche per la salute pubblica.

Bibliografia

1. Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, et al. *Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls.* J Virol 2005; 79: 2814-2822.
2. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, et al. *Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential.* J Virol 1998; 72: 7367-7373.
3. Wan H, Perez DR. *Quail carry sialic acid receptors compatible with binding of avian and human influenza viruses.* Virology 2006; 346: 278-286.
4. Young JF, Palese P. *Evolution of human influenza A viruses in nature: Recombination contributes to genetic variation of H1N1 strains.* Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 6547-6551.
5. Scholtissek C, Rohde W, Von Hoyningen V, Rott R. *On the origin of the human influenza virus subtypes H2N2 and H3N2.* Virology 1978; 87: 13-20.
6. Taubenberger JK, Reid AH, Lourence RM, et al. *Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes.* Nature 2005; 437: 794-795.
7. Reid AH, Taubenberger JK, Fanning TG. *Evidence of an absence: the genetic origins of the 1918 pandemic influenza virus.* Nat Rev Microbiol 2004; 2: 909-914.
8. Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al. *Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness.* Science 1998; 279: 393-396.
9. Chan PK. *Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997.* Clin Infect Dis 2002; 34: 558-64.
10. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. *Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus.* Lancet 1998; 351: 467-471.
11. Peiris M, Leung CW, Chan KH, et al. *Human infection with influenza H9N2.* Lancet 1999; 354: 916-917.
12. Guan Y, Shortridge KF, Krauss S, Webster RG. *Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they the donors of the "internal" genes of H5N1 viruses in Hong Kong?* Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 9363-9367.
13. Li KS, Xu KM, Peiris JS, et al. *Characterization of H9 subtype influenza viruses from the ducks of southern China: a candidate for the next influenza pandemic in humans?* J Virol 2003; 77: 6988-6994.
14. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. *Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands.* Lancet 2004; 363: 587-593.
15. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. *Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease.* Lancet 2004; 363: 617-619.
16. Lee CW, Suarez DL, Tumpey TM, et al. *Characterization of highly pathogenic H5N1 avian influenza A viruses isolated from South Korea.* J Virol 2005; 79: 3692-3702.
17. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. *Human disease from influenza A (H5N1) Thailand, 2004.* Emerg Infect Dis 2005; 11: 201-209.
18. Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. *Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam.* N Engl J Med 2004; 350: 1179-1188.
19. WHO Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO; 2005
www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_11_29/en/print.html
20. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. *Case control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997.* J Infect Dis 1999; 180: 505-508.
21. Hulse-Post DJ, Sturm-Ramirez KM, Humberd J, et al. *Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia.* Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 10682-10687.
22. de Jong MD, Hien TT. *Avian influenza A (H5N1).* J Clin Virol 2006; 35: 2-13.
23. Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuken T, et al. *Avian influenza H5N1 in tigers and leopards.* Emerg Infect Dis 2004; 10: 2189-2191.
24. Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R. *Probable tiger to tiger transmission*

- of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 699-701.
- 25.** Kuiken T, Rimmelzwaan G, Van Riel D, et al. *Avian H5N1 influenza in cats*. *Science* 2004; 306: 241.
- 26.** Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. *Probable person to person of avian influenza A (H5N1)*. *N Engl J Med* 2005; 352: 333-340.
- 27.** Chokephaibulkit K, Uprasertkul M, Puthavathana P, et al. *A child with avian influenza A (H5N1) infection*. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 162-166.
- 28.** de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. *Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma*. *N Engl J Med* 2005; 352: 686-691.
- 29.** Writing Committee of the WHO. *Avian influenza A (H5N1) infection in humans*. *N Engl J Med* 2005; 353: 1374-1385.
- 30.** Williams JV. *The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses*. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19: 569-584.
- 31.** Butler D. *Drugs could head off a flu pandemic but only if we respond fast enough*. *Nature* 2005; 436: 614-615.

Fortunato D'Ancona, Francesca Romana Meduri, Silvana Parrocchini, Marta Luisa Ciofi degli Atti

Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute, Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità

Vaccinazione antipneumococcica nei bambini sani e in quelli a rischio

Antipneumococcal vaccination in healthy children and in those at risk

Parole chiave: *Streptococcus pneumoniae*, vaccinazione pneumococcica, malattia invasiva da pneumococco, antibiotico-resistenza

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, pneumococcal vaccine, antimicrobial resistance

Riassunto. Le malattie da pneumococco possono essere prevenute con il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23), efficace a partire dai due anni di età, ed il 7-valente coniugato (PCV7) efficace già nel primo anno di vita. L'efficacia stimata del PCV7 è del 97% per le infezioni invasive causate dai 7 sierotipi vaccinali, e del 18% per tutte le polmoniti confermate radiologicamente. Negli USA, la vaccinazione universale con PCV7 ha portato ad una netta diminuzione delle patologie da pneumococco, pur in presenza di un incremento dei casi attribuibili a sierotipi non inclusi nel vaccino.

In Italia, l'incidenza annuale delle meningiti e sepsi da pneumococco nei bambini <5 anni è <10 casi per 100.000, ma vi sono pochi dati circa la frequenza di altre infezioni invasive. Questo ha reso difficile la valutazione di costi e benefici dell'implementazione di una strategia vaccinale universale per i nuovi nati. Il nuovo Piano Nazionale Vaccini ribadisce la necessità di vaccinare i bambini con patologie di base o che frequentano il nido, e valutare l'opportunità di inserire la vaccinazione universale nei Piani regionali, gratuitamente o in compartecipazione di spesa. La sorveglianza epidemiologica rimane fondamentale per stimare la quota di casi prevenibili e l'impatto della vaccinazione.

Summary. Primary prevention of invasive pneumococcal disease (IPD) is based on two vaccines: a 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23), for individuals \geq two years, and a 7-valent polysaccharide-conjugate vaccine (PCV7), which can be administered to infants. Estimated PCV7 efficacy is 97% for IPD caused by serotypes included in the vaccine, and 18% for all radiologically confirmed pneumonia. In United States, the introduction of PCV7 universal vaccination has led to a marked decrease of IPD. In Italy, annual incidence of pneumococcal meningitis and sepsis in children <5 years of age is <10 cases per 100,000, but few data are available on incidence of other invasive diseases. This lack of information caused difficulties in performing an evaluation of costs and benefits concerning a possible universal PCV7 vaccination strategy. The current National Vaccination Plan recommends to vaccinate free of charge high risk children and children attending day-care centers, and recommend to Regional Health Authorities to consider universal vaccination according to their epidemiological data, financial setting and vaccination priorities. Surveillance remains a crucial tool to evaluate the impact of vaccination.

Accettato per la pubblicazione il 6 febbraio 2006.

Corrispondenza: Dott. Fortunato D'Ancona, Reparto Malattie Infettive - CNESPS, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma; e-mail: dancona@iss.it

Introduzione

Il batterio *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), noto anche come pneumococco, ha una diffusione ubiquitaria e circola nella popolazione attraverso soggetti asintomatici colonizzati. Esso infatti può essere isolato nel nasofaringe dal 5 al 70% di adulti sani e fino al 58% dei bambini in età scolare (1). Quando invece esso causa manifestazioni cliniche può provocare un ampio spettro di patologie che vanno dalle infezioni delle prime vie respiratorie, quali le otiti medie acute, a

forme invasive gravi quali meningite e sepsi, che colpiscono prevalentemente bambini e anziani. Nei bambini, vi sono dati di letteratura che mostrano come il rischio di infezioni invasive sia maggiore in presenza di deficit della risposta immune o malattie croniche, e nei bambini che frequentano comunità infantili (2).

Il principale fattore di virulenza dello pneumococco è la sua capsula polisaccaridica, in base alla quale è possibile identificare 46 sierogruppi, suddivisi a

loro volta in un totale di oltre novanta sierotipi. La risposta immune contro il polisaccaride capsulare permette di prevenire l'infezione invasiva da quello specifico sierotipo di pneumococco. Una protezione crociata tra sierotipi dello stesso sierogruppo è possibile, ma non è chiaro in che misura si realizzi e se riguardi tutti i sierogruppi. Inoltre, gli antigeni polisaccaridici non sono in grado di indurre un'efficace risposta immune nei bambini nei primi due anni di vita. Per tutti questi motivi, la messa a punto di vaccini per lo pneumococco e l'attuazione delle relative strategie di vaccinazione presenta particolari difficoltà.

I vaccini disponibili e l'indicazione al loro uso

Attualmente sono disponibili in commercio due diversi tipi di vaccini contro lo pneumococco, il polisaccaridico 23-valente (PPV23), efficace a partire dai due anni di età, ed il 7-valente coniugato (PCV7) efficace già nel primo anno di vita.

Il PPV23 è composto da antigeni capsulari polisaccaridici estratti dai 23 sierotipi di pneumococco (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F).

Il PCV7 è un vaccino coniugato, in cui l'immunogenicità degli antigeni polisaccaridici è potenziata mediante la coniugazione con una proteina "carrier" rappresentata dalla variante non tossica della tossina difterica (CRM 197). Il vaccino, registrato in Italia nel 2001, include i polisaccaridi capsulari dei sierotipi 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C e 6B.

L'efficacia clinica del vaccino eptavalente è stata valutata in una sperimentazione clinica controllata condotta su 37.868 bambini in California tra il 1995 e il 1999 (3, 4). L'efficacia verso le infezioni invasive causate dai 7 sierotipi è stata del 97%. Nello stesso studio l'efficacia preventiva nei confronti di qualunque tipo di polmonite confermata radiologicamente è stata del 18%. Per quanto riguarda le otiti medie acute, l'efficacia stimata in un trial condotto in Finlandia è risultata pari al 34% per i casi causati dai sierotipi contenuti nel vaccino, e del 6% per tutte le otiti medie (5).

In Europa, il vaccino è autorizzato per l'uso a partire dai 2 mesi di età, per la prevenzione delle malattie invasive da pneumococco. La schedula vaccinale prevede un ciclo primario che varia con l'età (3 dosi per i bambini che iniziano la vaccinazione

prima dei 6 mesi di vita, 2 dosi per i bambini tra 7 e 23 mesi, una dose per i bambini tra 2 e 5 anni). Per i bambini vaccinati nel primo anno di vita è prevista una dose di richiamo nel secondo anno di età. Va tuttavia sottolineato che la scheda tecnica riporta la possibilità di utilizzare anche il calendario 3, 5, 11-12 mesi. Questo è supportato dai risultati dei due studi condotti rispettivamente in Italia ed in Svezia. Dopo la somministrazione della seconda dose, entrambi gli studi hanno evidenziato una buona risposta immune per cinque dei sette sierogruppi inclusi nel vaccino. Per due sierogruppi (6B e 23F) il titolo anticorpale è minore, tuttavia il significato clinico di questa osservazione non è noto e la risposta anticorpale diviene comunque sovrapponibile dopo la terza dose. Inoltre, i dati post-marketing degli USA suggeriscono che due dosi conferiscono una protezione sufficiente (6), analogamente a quanto osservato per i vaccini coniugati per Hib e meningococco C.

Il vaccino PCV7 può essere somministrato contemporaneamente al vaccino esavalente ed ai vaccini contro morbillo, rosolia e parotite (MPR). I dati di co-somministrazione con i vaccini coniugati anti-meningococco C non sono invece conclusivi.

Incidenza delle malattie invasive da pneumococco

In assenza di vaccinazione, l'incidenza per le malattie invasive da pneumococco nei bambini fino a 5 anni di età varia notevolmente tra nazioni. Le incidenze più elevate venivano riportate da Stati Uniti e Canada (7-9), con valori di circa 97 casi per 100.000 bambini <5 anni. In Europa, le incidenze variavano tra 10 e 24 casi per 100.000 (Tabella 1). Le cause di queste differenze non sono del tutto note, ma possono includere differenti definizioni di caso, diversità di ricorso alle cure ospedaliere e, come trovato in un recente studio, differenze negli accertamenti diagnostici eseguiti in pazienti con sospette malattie batteriche invasive, in particolare per quanto riguarda le emocolture (10).

Va sottolineato, tuttavia, che le differenze tra nazioni si riscontrano anche se si valutano solo i quadri clinici di meningite, per cui ci sono minori differenze di accertamento diagnostico, con incidenze che in Europa variavano da 1 a 20 casi per 100.000 bambini fino a 5 anni di età.

Tabella 1 Incidenza età specifica delle malattie invasive da pneumococco (IPD) nei principali studi europei in periodo precedente alla diffusione del PCV7. NR, non riportato; * dato riferito solo ai casi di sepsi.

Nazione	Autore	Periodo di osservazione	N° isolati totali	Incidenza complessiva IPD (N° casi/100.000/anno)	Incidenza IPD <5 anni	Incidenza meningiti <5 anni
Finlandia	Eskola, 1992	1985-1989	452	NR	24,2	2,1
	Sankilampi, 1997	1983-1992	959	9	NR	NR
Gran Bretagna (Inghilterra, Scozia, Galles)	Askenasy, 1995	1982-1992	33.856	8,7*	NR	NR
	Urwin, 1996	1990-1993	114	NR	NR	5,5
	Laurichesse, 1998	1993-1995	11.028	6,7*	NR	
	Gorge, 1998	1995-1996	1.106	NR	30,8 (<1 aa) 9,3 (1-4 aa)	NR
	Smith, 1998	1995	668	10,3	NR	NR
	McKenzie, 2000	1993-1995	104	9,8	20	NR
Svezia	Ekdahl, 1998	1981-1996	560	5,2 (1981) 15,2 (1996)	NR	NR
Danimarca	Nielsen, 1996	1989-1994	4.620	10 (1989) 18 (1994)	13 (1989) 23 (1994)	NR
Olanda	Kornelisse, 1995	1970-1994	83	NR	NR	7
Spagna	Morant, 1998	1995-1996	51	NR	NR	20,5
Germania	Reinert, 1999	1997	582	NR	10,1	4,3
Italia	Pompa, 1999	1994-1998	918	NR	NR	1,1

In Italia, le informazioni sulle meningiti da pneumococco derivano principalmente dal Sistema nazionale di sorveglianza delle meningiti batteriche, in vigore dal 1994 (11, 12). Il numero di meningiti da pneumococco segnalate è pressoché stabile nel tempo, con una media di 264 casi per anno nel periodo 2000-2004, pari ad un'incidenza media annuale di 0,4 casi per 100.000 abitanti. L'età media dei casi di meningite da pneumococco è di 43 anni. Le incidenze più elevate vengono rilevate nei bambini piccoli, con una stima di circa 3/100.000 nei bambini fino a due anni, e di 2/100.000 fino a 5 anni di età.

Poiché i tassi di incidenza stimati attraverso questo sistema di sorveglianza sono limitati alle sole meningiti, nel 2002 è stato condotto uno studio prospettico ad hoc in due regioni italiane (10). Basandosi sui risultati dei laboratori di microbiologia, l'incidenza stimata di meningiti e sepsi da pneumococco è risultata essere circa il triplo di quanto stimato dal sistema di sorveglianza delle meningiti batteriche (11/100.000 fino a due anni

di età, 6/100.000 fino a 5 anni, e 3/100.000 in tutte le fasce di età). Nello stesso studio l'incidenza stimata per le sole meningiti era di 6/100.000 fino a due anni, 2/100.000 fino a 5 anni e 0,9/100.000 per tutte le età.

Questi dati sono stati sostanzialmente confermati dai risultati di una sorveglianza attiva di laboratorio in vigore in Piemonte, dove vengono raccolti i dati relativi alle patologie batteriche invasive diagnosticate da tutti i laboratori pubblici regionali di microbiologia. Nel 2004, infatti, l'incidenza delle forme da pneumococco è stata di 11/100.000 nei bambini fino a due anni, di 5/100.000 fino a 5 anni e di 4/100.000 in tutte le età (13).

Altri studi italiani, non ancora pubblicati ma citati dal Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 (14), hanno stimato incidenze di batteriemie febbrili da pneumococco intorno ai 60 casi/100.000 nei bambini con meno di 5 anni. La diversa definizione di caso (batteriemie febbrili versus sepsi e meningiti) potrebbe spiegare le marcate differenze osservate.

Distribuzione geografica dei sierogruppi/sierotipi di pneumococco e loro concordanza con la composizione dei vaccini

Anche la distribuzione dei sierotipi e dei sierogruppi di *S. pneumoniae* varia a seconda del contesto geografico, degli anni e del gruppo di età considerato. Inoltre, la distribuzione tra i portatori sani identificati nella popolazione generale non corrisponde perfettamente a quella degli pneumococchi responsabili di malattie invasive.

Per questo motivo, i vaccini antipneumococchi sono stati messi a punto includendo i sierotipi che causano più frequentemente malattie invasive.

Uno studio multinazionale condotto nel 1996 su 7.000 casi di infezione invasiva da pneumococco in Europa, Nord America e Sud America ha dimostrato che più dell'80% dei ceppi isolati appartiene a 12 sierogruppi: 14, 6, 19, 3, 23, 1, 9, 4, 8, 18, 7 e 5 (15). I sierogruppi 14, 6, 19, 23, 18, 9, 4 sono i più diffusi sia in Europa che gli Stati Uniti, anche se l'incidenza riportata per ciascuno di questi è maggiore negli Stati Uniti in virtù della maggiore incidenza totale di infezioni invasive da *S. pneumoniae*. I sierogruppi 5, 1 e 7 invece hanno un'incidenza molto bassa, ma molto simile, in entrambe le aree.

I sierogruppi inclusi nel vaccino 23-valente corrispondono all'88% dei sierotipi responsabili delle infezioni invasive da *S. pneumoniae* negli Stati Uniti, in tutte le fasce di età nel periodo prevaccinale (1). I sierogruppi inclusi nel PCV7 sono invece stati identificati nell'86% delle sepsi e nell'83% delle meningiti che colpivano i bambini fino a 5 anni di età negli Stati Uniti in epoca prevaccinale e corrispondono al 60-70% dei sierogruppi di ceppi responsabili di infezioni invasive da pneumococco in Europa (16).

In Italia, negli anni 1997-1999, sono stati valutati 142 ceppi invasivi di *S. pneumoniae*: l'87% dei ceppi studiati apparteneva a 12 sierotipi/sierogruppi. I sierotipi più comuni sono risultati: il 23 (12%), il 14 (12%), il 6 (11%), il 4 (9%), il 3 (9%) ed il 9 (7%). Complessivamente il 96% dei ceppi esaminati apparteneva ai sierogruppi inclusi nell'attuale vaccino 23-valente polisaccaridico. Una sostanziale proporzione dei ceppi analizzati (14%) apparteneva a sierotipi non inclusi in questo vaccino (ad es. 6A e 23 diverso da F) ma potenzialmente cross-reattivi con i sierotipi vaccinali. Non sono mai stati identificati ceppi appartenenti ai sierotipi 2 e 5, anch'essi compresi nel vaccino 23-valente (17).

Nello stesso studio, nei bambini <5 anni sono stati riscontrati solo 9 sierotipi, di cui i più frequenti sono stati il 14 (28%), il 6B (20%), e il 23F (16%). Complessivamente, l'80% dei ceppi apparteneva ai sierotipi inclusi nel PCV7, analogamente a quanto stimato per le meningiti pneumococciche negli Stati Uniti.

Dati più recenti, relativi agli anni 1997-2005, mostrano che su 157 sierotipi isolati in bambini <5 anni, il 66% erano inclusi nel vaccino 7-valente (Pantosti, comunicazione personale). I sierotipi più frequenti non inclusi nel PCV7 sono risultati nell'ordine 19A, 7F, 1 e 6A.

Vi sono inoltre dati che riguardano i sierotipi isolati dal nasofaringe di bambini sani, che mostrano una prevalenza di carriage del 9%, con il 63% dei ceppi isolati appartenenti ai sierotipi inclusi nel vaccino eptavalente (18).

Antibiotico-resistenza

Uno dei problemi correlati allo pneumococco è l'insorgenza di ceppi resistenti alla penicillina e ad altri antibiotici come l'eritromicina, non solo nel trattamento delle meningiti (19) ma anche delle otiti medie (20) per la difficoltà a raggiungere in questi siti concentrazioni elevate efficaci.

In Italia i ceppi responsabili di malattie invasive resistenti alla penicillina sono il 10% circa, mentre il 30% circa dei ceppi presenta resistenza alla eritromicina (17, 21).

Elevati livelli di resistenza agli antibiotici sono stati riscontrati anche nei portatori sani, con il 9% dei ceppi resistenti alla penicillina ed il 52% ai macrolidi (18).

L'esperienza statunitense di vaccinazione universale con PCV7

Gli Stati Uniti sono stati la prima nazione che ha attuato una strategia di vaccinazione universale dei nuovi nati con PCV7, avviata nel secondo semestre del 2000. Con l'introduzione della vaccinazione, l'incidenza delle infezioni invasive nei bambini <5 anni è diminuita da 97/100.000 nel 1998-99 a 24/100.000 nel 2003 (9). È stato inoltre osservato un effetto indiretto di protezione (*herd immunity*) della popolazione, con una diminuzione dell'incidenza particolarmente evidente nelle persone con più di 65 anni (da 60 a 42/100.000 negli stessi anni sopracitati) (9). Va segnalato che nello stesso periodo è stato osservato un aumento di casi

dovuti a sierotipi non presenti nel vaccino ("replacement" o rimpiazzo dei sierotipi), anche se questo aumento non è paragonabile al decremento dei casi da sierotipi vaccinali (9).

Contemporaneamente, è stato documentato un decremento percentuale degli isolati penicillino-resistenti (dal 28% al 19%) ed eritromicino-resistenti (dal 29% al 15%) (22).

Infine, come osservato per altri vaccini, ed in particolare per il vaccino anti-Hib, i bambini immunocompromessi (HIV, anemia a cellule falciformi e immunocompromissione) sembrano rispondere meno bene alla vaccinazione (23). I fallimenti vaccinali, infatti, sono più frequenti nei bambini immunocompromessi che nei bambini sani.

La situazione italiana

In base a quanto riportato, appare come la situazione italiana sia caratterizzata da:

- incidenza di sepsi e meningite da pneumococco nei bambini <5 anni nettamente inferiore a quanto stimato negli USA in epoca pre-vaccinale, ma simile a quanto stimato in altre nazioni europee come la Germania;
- scarse informazioni circa la frequenza di altre patologie da pneumococco, come le polmoniti e le batteriemie occulte;
- elevata frequenza di ceppi resistenti ai macrolidi;
- concordanza del 66-80% tra i ceppi che causano sepsi e meningite nei bambini e sierotipi contenuti nel PCV7.

Le difficoltà a stimare l'incidenza delle malattie invasive da pneumococco non hanno permesso finora di effettuare una approfondita valutazione dei costi e dei benefici di un programma di vaccinazione universale con il vaccino PCV7. In un recente articolo (24), la vaccinazione universale sembra avere un bilancio costo beneficio favorevole, anche se nel modello è stato utilizzata una stima dell'incidenza delle batteriemie non ancora pubblicata e più alta di quanto riscontrata in altri studi. Altri studi europei mostrano invece valutazioni costo beneficio non favorevoli (25), o evidenziano limiti nell'impatto della vaccinazione sulla frequenza di ceppi resistenti agli antibiotici (26, 27).

In Italia ci sono ad oggi due documenti del Ministero della Salute che forniscono indicazioni sulla vaccinazione antipneumococcica nei bambini. Nel 2001, una circolare a riguardo del Ministero della Salute (28) ha raccomandato la vaccinazione

per i bambini fino a 5 anni di età con patologie di base (anemia falciforme, talassemia, asplenia funzionale, broncopneumopatie croniche, immunodepressione, diabete mellito, insufficienza renale e sindrome nefrosica, infezione da HIV, immunodeficienze congenite, malattie cardiovascolari croniche, perdita di liquor cefalorachidiano, portatori di impianto cocleare).

I bambini di età inferiore ai due anni che presentano una delle situazioni di rischio sopraelencate vanno vaccinati con PCV7. Sulla base della persistenza di una delle condizioni sopra elencate, i bambini di età superiore a 24 mesi ad alto rischio già vaccinati con PCV7 vanno rivaccinati con il vaccino 23-valente.

Inoltre viene suggerito di considerare come categoria da vaccinare prioritariamente quella dei bambini frequentanti gli asilo nido, perché potenzialmente più esposti alla colonizzazione.

La vaccinazione dei bambini a rischio, tuttavia, sembra essere scarsamente praticata. Uno studio condotto nel 2003, infatti, mostrava che solo il 3% dei bambini nel secondo anno di vita con patologie di base era stato vaccinato (29).

Nel 2005, il nuovo Piano Nazionale Vaccini (14) ha ribadito la necessità di offrire in maniera gratuita ed attiva la vaccinazione ai bambini a rischio, secondo le definizioni della Circolare del 2001. La raccomandazione di vaccinare i bambini che frequentano il nido o altre comunità infantili viene inoltre estesa fino ai 3 anni di età. Per quanto riguarda la vaccinazione universale dei nuovi nati, il Piano sottolinea come sia prioritario migliorare le conoscenze sulle infezioni da pneumococco in Italia, in modo da avviare una strategia nazionale al termine del triennio di applicazione del Piano (2007). Nel frattempo, è previsto che le Regioni, in base alle condizioni epidemiologiche ed organizzative locali, valutino l'opportunità di inserire la vaccinazione nei Piani regionali, gratuitamente o in compartecipazione di spesa.

Conclusioni

Nell'attuale contesto nazionale è fondamentale che tutti i bambini considerati a rischio vengano adeguatamente vaccinati contro le infezioni invasive da pneumococco. Considerato che le coperture vaccinali nei bambini con patologie di base appaiono decisamente scarse, è importante coinvolgere le diverse figure professionali che, sia in

ospedale che sul territorio, assistono queste categorie di pazienti, sensibilizzandole circa l'importanza della vaccinazione. In tutte le regioni, il vaccino per questi bambini va fornito gratuitamente, prevedendo il PCV7 nei primi due anni di vita, seguito da una dose di vaccino 23-valente dopo i due anni. La vaccinazione universale dei nuovi nati può indubbiamente offrire dei vantaggi di salute per la popolazione generale, tuttavia la scarsa incidenza di forme invasive documentata finora in Italia, associata all'elevato costo del vaccino, rende incerto il quadro generale sulla convenienza di una tale strategia di vaccinazione. Questo problema è evidente non solo in Italia, ma anche in altre nazioni europee, dove ad oggi la maggioranza dei programmi di vaccinazione è basata sulla prevenzione della

malattia nei gruppi a rischio (30). La situazione italiana è comunque in continua evoluzione, perché alcune regioni hanno messo a punto calendari regionali che includono lo PCV7. Per questo, è necessario continuare e migliorare la sorveglianza epidemiologica, in modo da valutare l'impatto della vaccinazione e l'eventuale ruolo del rimpiazzo di ceppi non vaccinali nei portatori e nelle patologie invasive da pneumococco. La futura disponibilità di un vaccino coniugato 13-valente, che aggiunge ai sette sierotipi presenti anche 1, 5, 3, 7F, 6A ed 19A, potrà portare ad una copertura teorica dell'87% rispetto ai sierotipi circolanti negli ultimi anni in Italia nei bambini, migliorando quindi ulteriormente le possibilità di prevenzione di queste patologie.

Bibliografia

1. CDC, Whitney CG, Cetron MS. *Pneumococcal disease. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 6th edition ed. 2001; 249-263.
2. Levine OS, Farley MM, Harrison LH, et al. *Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America*. *Pediatrics* 1999; 103: E28.
3. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. *Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia*. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21: 810-815.
4. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children*. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
5. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media*. *N Eng J Med* 2001; 344: 403-409.
6. Pilishivi T, Vazquez M, Farley MM. *Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children*. 43rd ICAAC Chicago (Abstract G-1079). 2003.
7. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. *Decline in invasive Pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine*. *N Eng J Med* 2003; 348: 1737-1746.
8. Bjornson GL, Scheifele DW, Halperin SA. *Population-based epidemiology of invasive pneumococcal infection in children in nine urban centers in Canada, 1994 through 1998*. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 947-950.
9. CDC. *Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998-2003*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 893-897.
10. D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, et al. *Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy*. *Vaccine* 2005; 23: 2494-2500.
11. Pompa MG, Salmaso S, Caporali MG, Rizzuto E. *Streptococcus pneumoniae meningitis in Italy-1994-98*. *Ann Ig* 1999; 11: 261-263.
12. CNESPS. *Le meningiti batteriche*. Sito web Istituto Superiore di Sanità 2005 December 22 Available from: URL: http://www.simi.iss.it/meningite_batterica.htm
13. Servizio Sovrazonale Epidemiologia. *Sorveglianza delle meningiti batteriche*. SSEPI 2005 December 22 Available from: URL: http://www.asl20.piemonte.it/SEPI/sorveglianza_pnc.html
14. Ministero della Salute. *Piano Nazionale Vaccini 2005-2007*. Sito Web del Ministero della Salute 2005 December 22 Available from: URL: http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_normativa_526_ulterioriallegati_ulterioriallegato_0_all eg.pdf
15. Scott JA, Hall AJ, Dagan R, et al. *Serogroup-specific epidemiology of Streptococcus pneumoniae: associations with age, sex, and geography in 7,000 episodes of invasive disease*. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 973-981.
16. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. *Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100-121.
17. Pantosti A, D'Ambrosio F, Tarasi A, et al. *Antibiotic susceptibility and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae causing meningitis in Italy, 1997-1999*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1373-1379.
18. Marchisio P, Esposito S, Schito GC, et al. *Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in healthy children: implications for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine*. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 479-484.
19. Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A, et al. *Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 766-769.
20. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. *Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance-a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1-9.
21. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *EARSS Annual Report 2004*. Sito Web EARSS 2005 December 22 [cited 2005 Dec 22]; Available from: URL: <http://www.earss.rivm.nl>

- 22.** Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. *Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente*. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-489.
- 23.** Hsu K, Pelton S, Karumuri S, et al. *Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine*. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 17-23.
- 24.** Marchetti M, Colombo GL. *Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy*. *Vaccine* 2005; 23: 4565-4576.
- 25.** Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. *Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children*. *JAMA* 2001; 283: 1460-1468.
- 26.** Temime L, Boelle PY, Valleron AJ, Guillemot D. *Penicillin-resistant pneumococcal meningitis: high antibiotic exposure impedes new vaccine protection*. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 493-501.
- 27.** Frazao N, Brito-Avo A, Simas C, et al. *Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of Streptococcus pneumoniae in healthy children attending day-care centers in Lisbon*. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 243-252.
- 28.** Ministero della Salute. *Vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica*. Circolare n.11 del 19 novembre 2001. 19-11-2001.
- 29.** Gruppo di Lavoro ICONA. *ICONA 2003: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile*. 2003; Rapporti Istisan 37, 1-116.
- 30.** Pebody RG, Leino T, Nohynek H, et al. *Pneumococcal vaccination policy in Europe*. *Euro Surveill* 2005; 10: 174-178.

Ringraziamenti

Si ringraziano i colleghi, la Dott.ssa Annalisa Pantosti e la Dott.ssa Monica Monaco del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, reparto Malattie Batteriche, Respiratorie e Sistemiche dell'Istituto Superiore di Sanità per averci fornito i dati aggiornati sulla distribuzione dei sierotipi.

Augusta Battistini*, Roberta Marvasi**

* Università di Parma; ** Dipartimento di Pediatria, Università di Parma

La terapia inalatoria: aspetti pratici

Practical aspects of aerosol therapy

Parole chiave: aerosol, metered dose inhaler, distanziatore

Key words: aerosol, metered dose inhaler, spacer

Riassunto. La percentuale del farmaco prescritto che riesce ad arrivare al polmone (rendimento o delivery power) è bassa e varia enormemente quando si usano i classici apparecchi per aerosol sia quelli pneumatici che quelli ad ultrasuoni. La bomboletta spray (Metered Doser Inhaler, MDI) ha un rendimento maggiore e meno variabile ed inoltre l'associazione con il distanziatore munito di valvole non solo ne annulla l'effetto balistico (impatto del farmaco a livello dell'orofaringe) ma ne semplifica l'esecuzione tanto da renderla possibile a qualsiasi età. La polvere per inalazione per contro accentua l'effetto balistico e inoltre richiede che il flusso inspiratorio del paziente sia molto elevato e raggiunto istantaneamente. Indipendentemente dalla metodica utilizzata, la percentuale di farmaco in grado di raggiungere il polmone è nel bambino nettamente inferiore rispetto all'adulto (6-2% verso 16-20%); di qui la necessità di rivedere la posologia della via inalatoria in età pediatrica. Per avere una buona collaborazione da parte dei genitori è indispensabile spiegare loro i concetti base della terapia inalatoria, dimostrarne l'esecuzione in pratica, ricontrrollandola spesso anche alle viste successive.

Summary. The percentage of a drug prescribed that is able to reach the lung (delivery power) is low and varies widely when either nebulizers, pneumatic and ultrasound are used. The spray inhaler (Metered Doser Inhaler, MDI) has a higher and more constant efficiency; moreover, when associated to a spacer provided with valves zeroes the ballistic effect (the impact of the drug with the oropharynx) and makes the procedure easy, suitable for all ages.

Conversely, dry-inhaler powder enhances the ballistic effect and requires the patient to reach immediately a very high inspiratory flow. Independently from the technique used, the percentage of drug that actually reaches the lungs in the child is much lower than that in the adult (6-2% versus 16-20%), hence the necessity to reconsider the dosages via inhalation for pediatric use. In order for physicians to obtain the best collaboration on behalf of the parents, it is mandatory they teach parents the basics of inhalation therapy and the correct procedure, while checking during future follow-up how well the child performs it.

Accettato per la pubblicazione il 6 febbraio 2006.

Corrispondenza: Prof.ssa Augusta Battistini, Via Conservatorio 9, 43100 Parma; e-mail: abattist@unipr.it

Introduzione

La via inalatoria, portando il farmaco direttamente al polmone, ne abbrevia i tempi di risposta ma soprattutto ne aumenta l'efficacia permettendo così di ridurre la dose e quindi gli effetti collaterali. Per capire quanto questo incida nella pratica clinica è sufficiente l'esempio del salbutamolo: ad una dose di 1 mg per os corrisponde 0,1 mg per spray MDI (Metered Doser Inhaler). Se a questo si aggiunge che il distanziatore riduce ulteriormente la quantità di farmaco che il paziente inala portandola a circa 0,02-0,03 mg/dose, si capisce come, in caso di gravissima broncoostruzione, si possa non solo

umentare la dose singola di 10 volte (da 1 a 10 puff) ma ripeterla anche ogni 20 minuti per tre volte e continuare poi ogni ora anche per più giorni.

A fronte di queste determinanti prerogative vi è la scarsa fiducia dei genitori che quando interrogati sulle precedenti terapie per problemi respiratori, partono con enfasi dalle "4-7 iniezioni di antibiotico" e spesso solo su specifica domanda, arrivano anche "agli aerosol".

La sottovalutazione della via inalatoria automaticamente comporta una sua cattiva esecuzione e quindi una ridotta efficacia della terapia, che a sua

volta non può che incrementare la sfiducia nei confronti della terapia stessa. Si instaura così un circolo vizioso, che può essere in parte responsabile del persistere dei problemi respiratori che sarebbero invece spesso completamente controllati dai farmaci oggi disponibili.

Ciò rende ragione dell'interesse di una revisione critica dell'argomento, incentrata soprattutto sugli aspetti operativi della somministrazione dei farmaci per via inalatoria.

Pregi e difetti delle diverse metodiche

Aerosol classico con compressore o pneumatico

La qualità di un aerosol si identifica con la sua capacità di arrivare e di restare nel polmone e quindi con la grandezza delle particelle che lo compongono. Queste devono essere sufficientemente piccole per raggiungere le vie aeree più periferiche (diametro inferiore a $5\ \mu\text{m}$) ma nello stesso tempo sufficientemente grandi (diametro $>0,5\ \mu\text{m}$) per evitare di essere "espulse" dal polmone durante l'espirazione. La mediana ottimale del diametro aerodinamico di massa (AMMD) è quindi di circa $3\ \mu\text{m}$ il che corrisponde ad un aerosol composto da due parti quantitativamente uguali, l'una con particelle di diametro superiore e l'altra di diametro inferiore a $3\ \mu\text{m}$.

La qualità dipende molto dalle apparecchiature utilizzate tanto che in Italia, in linea con altri paesi industrializzati, l'AMMD varia da $2,6$ a $4,2\ \mu\text{m}$ a seconda del tipo di ampolla. Modificazioni della stessa entità si verificano se da un compressore in condizioni ottimali ($12\ \text{l/min}$, $3\ \text{bar}$) si passa ad uno con una potenza di soli $8\ \text{l/min}$, $1,7\ \text{bar}$. Le prestazioni sia dell'ampolla che del compressore tendono ovviamente a peggiorare con l'uso e con il passare del tempo (1). Altrettanto importante è la quantità di farmaco che viene nebulizzato dall'apparecchio e che è inversamente proporzionale alla quantità di liquido che alla fine del trattamento resta sul fondo e sulle pareti dell'ampolla. Questa già in condizioni ottimali può arrivare a $0,7\ \text{ml}$ e rappresentare quindi un terzo/un quarto dei $2-3\ \text{ml}$ di soluzione prescritta (1).

L'estrema variabilità qualitativa e quantitativa dell'aerosol fa sì che la percentuale di farmaco che riesce ad arrivare ai bronchi (*delivery power*) possa a sua volta variare, a seconda dell'apparecchiatura utilizzata, da un $10-20\%$ ad un $50-80\%$ della dose originale o dose nominale (2). In pratica per

ottenere un buon risultato con un'apparecchiatura scadente bisognerebbe aumentare di $4-5$ volte la dose prescritta o aumentare da 3 a $12-15$ il numero di somministrazioni giornaliere. Per superare questa inaccettabile situazione alcuni comitati internazionali stanno sviluppando degli standard da applicare ai nebulizzatori del commercio, cosa però non facile anche perché il *delivery power* dipende in parte anche dal farmaco utilizzato (3). L'aerosol terapia classica non solo pone problemi per l'apparecchiatura ma anche per la sua esecuzione. È infatti sufficiente che la mascherina, che dovrebbe restare aderente al volto ne venga allontanata di $1\ \text{cm}$ perché la quantità di farmaco inalato si riduca di circa il 70% (4). Se a questo si aggiunge che il bambino dovrebbe respirare con la bocca, per evitare che il naso trattienga un ulteriore 75% dell'aerosol (5) e che così dovrebbe restare per circa 10 minuti si capisce come ci sia da insospettirsi quando ci si sente dire che il bambino "si fa benissimo l'aerosol da solo".

A fronte di tutte queste remore, una prerogativa positiva dell'aerosol classico è quella di poter utilizzare l' O_2 al posto del compressore. Questo può essere necessario in presenza di un grave broncospasmo, quando associando al β_2 -stimolante l' O_2 si riesce a prevenire l'eventuale momentaneo peggioramento dell'ipossia dovuto a un'ulteriore alterazione del rapporto ventilazione/perfusione a sua volta determinata dall'improvvisa e non uniforme bronco-vaso-dilatazione provocata dal farmaco. Un'altra indicazione, ancora più eccezionale, riguarda la nebulizzazione di farmaci utilizzabili solo per questa via. Trattandosi di preparati estremamente costosi, le ultime innovazioni tecnologiche hanno soprattutto cercato di ridurre la quota di farmaco che continua ad essere erogata durante l'espirazione e che quindi si disperde inutilizzata nell'ambiente. Sono state così messe a punto ampole che, grazie ad un sistema di valvole, riducono, o addirittura bloccano la nebulizzazione in fase espiratoria, (Breath Enhanced Nebulizer; o Breath Actuated) (6). Il loro impiego è sostanzialmente riservato a pazienti con fibrosi cistica che usano per mesi farmaci in formulazione specifica per aerosol come la tobramicina.

Nebulizzatore ad ultrasuoni

Sia la qualità che la quantità dell'aerosol erogato e quindi il *delivery power* dell'apparecchio a ultrasuoni sono quasi sempre inferiori a quella del meno

blasonato apparecchio pneumatico, fra l'altro meno costoso sia per l'acquisto che per la manutenzione (7). Inoltre gli ultrasuoni nebulizzano con difficoltà farmaci in sospensione come gli steroidi e possono, a causa della loro elevata temperatura, denaturare altri farmaci seppur di raro impiego come la DNase.

L'unico reale vantaggio è la loro velocità che associata alla silenziosità può facilitarne l'utilizzo nel bambino, fermo restando tutte le altre difficoltà insite nell'esecuzione di un aerosol.

Metered doser inhaler (MDI)

Il MDI eroga non solo un aerosol di buona qualità (anche se questa può variare a seconda del propellente, vedi idro-fluoro alchani -HFA e cloro-fluoro-carboni CFC) ma anche in quantità esattamente predeterminata e costante. Inoltre funziona sempre in modo ottimale, non necessita di manutenzione, non può essere inquinato da germi patogeni e, infine, non essendo ingombrante né richiedendo fonti energetiche può essere sempre facilmente disponibile.

A fronte di queste prerogative tecniche il MDI presenta, seppur superabili, alcuni problemi. Il primo consiste nel non avere un indicatore delle dosi residue e nel continuare ad emettere il fruscio tipico dell'erogazione anche quando il farmaco è già esaurito. Se si considera che un MDI può funzionare solo apparentemente fino al doppio delle dosi reali si capisce come il problema vada affrontato o calcolando, in base alla posologia, il tempo di durata di quel MDI e quindi segnando sulla confezione la data di "scadenza" (8) o, più semplicemente, controllando sempre visivamente che il rumore si accompagni all'erogazione del farmaco.

Più complesso è il problema della velocità con la quale il farmaco esce dal MDI. Questa raggiungendo i 120 Km/ora supera la velocità dell'aria inspirata e quindi, anche in caso di perfetta contemporaneità fra erogazione ed inalazione, una buona parte del farmaco impatta contro le pareti dell'orofaringe. Questo fenomeno, definito tecnicamente "effetto balistico", non può che ridurre l'efficacia del farmaco aumentandone contemporaneamente gli effetti collaterali, sia locali che generali. Per ridurre questo impatto, si è dapprima consigliato di tenere la bomboletta a qualche centimetro dalla bocca ma poi si è passati ai primi rudimentali distanziatori o *spacer*, via via rappresentati dal bicchiere, dalla bottiglia, dal sacchetto di plastica,

fino ad arrivare a piccoli tubi inseriti direttamente nel MDI come nel caso della terapia composta da tilade + salbutamolo.

Distanziatori o Valved Holding Chamber

In genere si continua per semplicità a definire distanziatore anche la sua versione perfezionata o camera di espansione con valvola (Valved Holding Chamber, VHC). In questa una semplice membrana di gomma funziona da valvola, lasciando passare il farmaco solo in inspirazione, mentre in espirazione spostandosi in direzione opposta evita all'aria di rientrare nel distanziatore. I distanziatori per i bambini più piccoli oltre ad essere muniti di una mascherina hanno in genere una seconda valvola collegata con l'esterno: questa chiudendosi in inspirazione fa sì che tutta la capacità inspiratoria venga convogliata sul farmaco da inalare. Grazie a questo semplice gioco di valvole il bambino riesce ad inalare il farmaco restando semplicemente collegato con il distanziatore per alcuni atti respiratori. I distanziatori (in Italia ne sono disponibili almeno sei) differiscono per:

1. *volume* da 150 a 750 ml, questi ultimi utilizzabili a partire dai 10 anni;
2. *forma*;
3. *materiale* con il quale sono costruiti (una plastica antistatica eviterebbe al farmaco di depositarsi sulla parete aumentandone la quantità inalabile);
4. presenza o meno di una *mascherina* di volume diverso a seconda dell'età del paziente;
5. *tipo e numero di valvole*.

Che tutte queste caratteristiche giochino un ruolo importante è confermato ad esempio dall'osservazione che la quantità di farmaco inalato aumenta fino a 6 volte quando si usano maschere che meglio aderiscono al volto (9).

Il distanziatore non serve solo a facilitare e a perfezionare l'inalazione ma offre un altro vantaggio fondamentale anche per l'adulto più collaborante. Quei pochi attimi che intercorrono fra erogazione e inalazione permettono infatti al propellente di evaporare con il conseguente rimpicciolimento delle particelle che compongono la parte farmacologicamente attiva. Questo a sua volta riduce l'intrappolamento del farmaco nelle prime vie aeree raddoppiando o addirittura triplicando così la quota che riesce a raggiungere le vie aeree più periferiche, come confermato anche dalla maggiore broncodilatazione che si ottiene somministrando il beta₂-stimolante con i distanziatori (7).

Il punto veramente critico della terapia inalatoria con MDI e distanziatore, come del resto di quella con l'aerosol pneumatico, sta nella necessità di una collaborazione quantomeno passiva da parte del bambino più piccolo che spesso comincia a piangere e a dimenarsi anche alla semplice vista del distanziatore. Questa reazione che interesserebbe il 38-48%, dei bambini soprattutto di quelli più piccoli (10, 11) viene spesso accettata dai genitori in quanto ritengono che il pianto aumenti l'efficacia della terapia inalatoria. In realtà invece l'inspirazione breve e violenta tipica del pianto favorisce l'effetto balistico tanto da far aumentare del 50% la frazione di farmaco che impatta nell'orofaringe e che poi finisce nello stomaco (12) mentre riduce dal 2,5% allo 0,35% quella che si deposita a livello polmonare (13). Con qualche accorgimento si riesce comunque a far accettare la mascherina alla quasi totalità dei bambini (94%) anche se questo può richiedere più giorni (11). Inoltre per aumentare la collaborazione del bambino sono stati messi a punto distanziatori muniti di un fischietto e di una piccola ventola che entrano in azione quando il bambino espira e quindi non solo lo distrarrebbero ma lo coinvolgerebbero anche attivamente (10).

Per dovere di completezza accenniamo al **MDI con Autohaler**: questo, grazie all'inserimento di una "molla", fa scattare l'erogazione all'inizio dell'inspirazione creando così un'automatizzata contemporaneità fra le due manovre. Lo spruzzo dell'Autohaler, rispetto a quello del MDI, ha però il difetto di arrivare ancora più freddo e violento sulle pareti del faringe con conseguente istintivo arresto dell'inspirazione e aumento dell'effetto balistico. Si capisce così come l'Autohaler abbia attirato poco l'attenzione dei ricercatori e resti praticamente inutilizzato, quantomeno nel bambino (7).

Inalatori di polvere secca (DPI)

Il buon funzionamento degli inalatori passivi, gli unici oggi disponibili, dipende dalla potenza del flusso inspiratorio e quindi si è cercato di ridurre al massimo la resistenza così da poter essere azionati da flussi inspiratori sempre più bassi e sempre più a misura di bambino. Si è così arrivati ad inalatori utilizzabili a partire dai 4 anni, fermo però restando che anche in questi la quantità e la qualità (polverizzazione del farmaco in particelle di diametro $<5 \mu\text{m}$) aumentano con l'aumentare del flusso inspiratorio e quindi con l'età. Inoltre, il

funzionamento dell'inalatore è ottimale solo se il flusso inspiratorio raggiunge immediatamente il suo picco (entro 100-200 millesimi di secondo) (14). Proprio per verificare la correttezza delle varie manovre, l'inalatore più moderno è dotato di un indicatore che passa dal verde al rosso quando l'inalazione è valida mentre resta verde se questa deve essere ripetuta. Se è vero che questo dà maggior sicurezza al paziente o ai suoi famigliari, è anche vero che così si rischia di trasformare una terapia che dovrebbe essere di semplice e rapida esecuzione in una specie di test di funzionalità respiratoria che nessuno si augura di dover eseguire in un bambino più volte al giorno, tutti i giorni e a volte per mesi.

Fra gli svantaggi degli inalatori di polvere il più deleterio è insito nel tipo di inalazione che dovendo essere forzata al massimo provoca un elevato impatto del farmaco a livello delle prime vie aeree con conseguente riduzione dell'efficacia terapeutica e contemporaneo incremento di effetti collaterali sia a livello sistemico che locale, come candidiasi orale da steroidi. Un altro svantaggio della polvere è che per pesare poche decine di μg è necessaria l'aggiunta di un additivo, in genere lattosio, a sua volta possibile irritante per le mucose. Ultima, ma non meno importante remora è la confusione che può crearsi a causa delle diverse modalità di utilizzo dei diversi inalatori di polvere (a quanto ci risulta almeno 4 in Italia). Ma il discorso si allarga ed il problema diventa ancor più importante quando ad uno stesso paziente viene ad esempio prescritto un inalatore in polvere per la terapia a lungo termine ed un MDI + distanziatore per la terapia di emergenza o prima dell'attività sportiva. Può allora succedere che il paziente faccia proprio il contrario di quello che dovrebbe e cioè ispiri rapidamente e velocemente dal distanziatore e invece lentamente dall'erogatore di polvere, senza parlare di quel bambino che "per non sbagliare" inseriva il boccaglio dell'erogatore di polvere nel distanziatore, come recentemente pubblicato sul *J Pediatrics* con tanto di fotografia (15).

Questi aspetti negativi superano a nostro parere i modesti vantaggi degli inalatori di polvere consistenti nel volume ultraridotto, nell'indicatore delle dosi residue e nella più teorica che reale rapidità e facilità di esecuzione (16). Sostenere questa posizione non sarà certo facile anche perché la polvere per inalazione interesserebbe già oggi il 70% del mercato (15) e questo anche grazie alla spinta

dell'industria farmaceutica che vi ha investito tanto da doverne aumentare di molto il prezzo rispetto allo stesso farmaco somministrabile con MDI.

La posologia in funzione dell'età

La biodisponibilità, e cioè la quantità di farmaco che riesce ad arrivare al polmone, non dipende solo dal tipo di apparecchiatura utilizzata ma anche dall'età e questo non solo per l'evolvere della collaborazione ma anche per le modificazioni anatomofunzionali insite nella crescita.

Per inalare lo spruzzo erogato in un Aerochamber (145 ml) un lattante di 6 Kg con un volume corrente di 36 ml ha bisogno di almeno 3-4 atti respiratori durante i quali il farmaco tende a depositarsi sulle pareti del distanziatore e ad essere inalato in concentrazione sempre più ridotta rispetto a quella iniziale. Ad un bambino più grande, ad esempio di 25 kg, con un volume corrente di 150 ml sarà invece sufficiente un normale atto inspiratorio per inalare tutto il farmaco alla concentrazione iniziale.

Anche con l'aerosol pneumatico si verifica, nei primi mesi di vita, un analogo fenomeno di autoriduzione della quantità di farmaco inalata: il flusso inspiratorio è infatti, a questa età, inferiore al flusso dell'aerosol e quindi il lattante riesce ad inalare solo una frazione del farmaco disponibile, tanto più ridotta quanto più piccolo è il paziente (17).

Un secondo fattore che indipendentemente dalla via di somministrazione limita la quantità di farmaco che riesce ad arrivare al polmone è rappresentato dall'abnorme ristrettezza delle vie aeree, soprattutto di quelle periferiche, massima nei primi anni di vita. Che questi fattori fra loro variamente combinati e comunque sempre legati all'età incidano molto sulla posologia della via inalatoria è confermato dall'osservazione che la frazione di farmaco somministrato con MDI + distanziatore che arriva al polmone è nell'adulto pari al 16-20% della dose nominale (erogata), ma scende progressivamente al 6% nel bambino per arrivare al 2% nel lattante (18). Queste premesse portano a ritenere che, a parità di dose nominale, "la quantità di farmaco che si deposita nel polmone corretta per il peso corporeo ed espressa come per cento per Kg di peso resta indipendente dall'età" (19).

Ridurre la posologia dell'adulto in base al peso o all'età del bambino è quindi con ogni probabilità un errore di fondo che penalizza soprattutto il bambino più piccolo in quanto è in questo che la

posologia viene maggiormente ridotta. Ciò potrebbe almeno in parte spiegare perché i risultati della terapia inalatoria sono in genere meno brillanti nei primi anni di vita (vedi l'annosa discussione sull'efficacia dei beta₂-stimolanti nella bronchiolite). Che d'altra parte si stia, più o meno consapevolmente, correggendo questo grossolano errore è confermato sul campo e in modo ufficiale dalle Linee Guida per il grave episodio broncostruttivo (20). Queste a partire dai 2 anni propongono una posologia identica a quella dell'adulto: si inizia con 2-4 puff di salbutamolo per arrivare se necessario a 10 puff, ripetibili in caso di necessità ogni 20-30 minuti per altre due volte. Per i primi due anni di vita il dosaggio riportato in letteratura è di 2-4 puff ripetibili ogni 20 minuti per un totale di tre somministrazioni (21). Da segnalare comunque che questa estrema liberalità nel dosaggio dei beta₂-stimolanti è resa possibile anche dalla "sostanziale innocuità" di questi farmaci per via inalatoria.

Maggior cautela si usa nel caso degli steroidi, anche se in pratica le differenze nella dose giornaliera sono assai modeste: così ad esempio nell'asma di media gravità ai 500-1.000 µg di beclometasone nell'adulto corrispondono i 400-800 µg nel bambino mentre per il fluticasone le dosi consigliate sono 250-500 µg e rispettivamente di 200-500 µg (20). Indipendentemente dall'età questi dosaggi tendono oggi ad essere ridimensionati verso il basso nell'asma persistente.

La compliance nella terapia inalatoria

La relativa complessità della terapia inalatoria, almeno in parte responsabile del fatto che il 30-70% degli asmatici non segue la terapia prescritta (10), rende indispensabile un coinvolgimento sempre più attivo del paziente e della famiglia nella sua esecuzione.

Aggiornamento dei genitori sui concetti base della terapia inalatoria

Si tratta in pratica di trasmettere al genitore in modo semplice e sintetico le nostre conoscenze sull'argomento insistendo soprattutto sul fatto che questa via di somministrazione permette, in analogia alla tanto ambita omeopatia, di risparmiare enormemente in termini di effetti collaterali mantenendo però l'efficacia della medicina tradizionale.

D'altra parte è intuitivo che se non spiego al genitore che il distanziatore trattiene più dell'80% della dose di farmaco prescritta sarà poi ben difficile che si attenga a quei dosaggi che secondo il foglietto illustrativo sarebbero eccessivi perfino nell'adulto.

Illustrazione dei principi del MDI + distanziatore e dimostrazione pratica del suo funzionamento

Al genitore non serve tanto una scaletta di manovre da eseguire alla lettera, quanto capire il funzionamento del MDI + distanziatore e cioè come, grazie ad un sistema di valvole, il bambino riesce ad inalare il farmaco e a farlo arrivare al polmone in modo ottimale sia per quanto riguarda qualità che quantità.

La successiva dimostrazione pratica serve a migliorare le modalità di inalazione e a risolvere alcune problematiche come il rifiuto del bambino (22, 23). In questo caso non bisogna costringerlo con la forza perché questo genererebbe un rifiuto persistente nel tempo, ma bisogna invece distrarlo in modo che non si accorga neppure di avere la mascherina appoggiata al volto. Utile è anche permettere al bambino di "studiare" il distanziatore lasciandoglielo in mano e facendo imitare agli stessi genitori o ad un fratello l'esecuzione della terapia.

I controlli in occasione delle visite ambulatoriali

Che questo sia un aspetto determinante è confermato da due osservazioni:

1. un'alta percentuale di genitori che in teoria si sente sicura di quello che fa, in realtà compie degli errori, in particolare non controlla il movimento delle valvole del distanziatore e quindi non verifica se il bambino inala realmente il farmaco;

2. la percentuale dei bambini che ricevono un trattamento adeguato continua ad aumentare (da un 57% ad un 97%) man mano che aumentano le verifiche da parte del medico (16).

È molto importante inoltre, secondo la nostra esperienza, che i genitori portino alla visita ambulatoriale il loro distanziatore, e questo non solo per verificare l'esecuzione della terapia, ma anche per controllarne l'idoneità. A volte si tratta di un distanziatore con una mascherina non idonea per l'età o che ha perso una valvolina senza che i genitori se ne siano accorti. Spesso la parete interna del distanziatore è così "impolverata" da far sospettare che il farmaco erogato non sia stato inalato e comunque la polvere adesa alle pareti impedisce di verificare visivamente che il tipico rumore dell'erogazione sia accompagnato dalla fuoriuscita del farmaco e che quindi la bomboletta non si sia esaurita. Al contrario è possibile, anche se eccezionalmente, trovarsi di fronte ad un distanziatore così pulito da non essere mai stato utilizzato, anche se involontariamente, come nel caso della mamma a cui non avevo ricordato di togliere il cappuccio della bomboletta prima di erogare il farmaco.

Bibliografia

1. Battistini A. *Come attuare al meglio la terapia aerosolica-Parte I-Le metodiche*. *Ped Med Chir* 1995; 17: 97-103.
2. Cipolla DC, Clark AR, Chan HK, et al. *Assessment of aerosol delivery systems for recombinant human deoxyribonuclease*. *STP Pharma Sciences* 1994; 4: 50-62.
3. Amirav I. *Aerosol therapy*. *Ital J Pediatr* 2004; 30: 147-156.
4. Everard ML, Clark AR, Milner AD. *Drug delivery from jet nebulisers*. *Arch Dis Child* 1992; 67: 586-591.
5. Salamon B, Wilson NM, Silverman M. *How much aerosol reaches the lung of wheezy infant and toddlers?* *Arch Dis Child* 1990; 65: 401.
6. Leung K, Louca E, Coates AL. *Comparison of breath-enhanced to breath-actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency*. *Chest* 2004; 126: 1619-1627.
7. Battistini A. *Terapia inalatoria: come*. *Pneumorama* 1997; 3: 14-21.
8. Rubin BK. *What does it mean when a patient says, "my asthma medication is not working?"*. *Chest* 2004; 126: 972-981.
9. Hayden JT, Smith N, Woolf DA, Barry PW, et al. *A randomised crossover trial of face mask efficacy*. *Arch Dis Child* 2004; 89: 72-73.
10. Chaney G, Clements B, Landau L. *A new asthma spacer device to improve compliance in children: a pilot study*. *Respirology* 2004; 9: 499-506.
11. Marguet C, Couderc L, Le Roux P, et al. *Inhalation treatment: errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 224-230.
12. Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, et al. *Inhalation therapy in asthma: nebuliser or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children*. *J Pediatr* 1999; 135: 28-33.
13. Tal A, Golan H, Grauer N, et al. *Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction*. *J Pediatr* 1996; 128: 479-484.
14. Richter K. *Successful use of DPI systems in asthmatic patients-key parameters*. *Respiratory Medicine* 2004; 98: S22-S27.
15. Amirav I, Newhouse MT. *Treatment failures in children with asthma due to inappropriate use of Turbohaler*. *J Pediatr* 2002; 140: 483.
16. Kamps AW, Brand PL, Roorda RJ. *Determinants of correct inhalation technique in children attending a hospital-based asthma clinic*. *Acta Paediatr* 2002; 91: 159-163.
17. Collis GG, Cole CH, Le Soef PN. *Dilution of nebulised aerosols by air entrainment in children*. *Lancet* 1990; 336: 341-343.
18. Pham Thi Tuong N, Le Bourgeois M, de Blic J, et al. *Le traitement inhalé en pratique*. *Archives de pediatrie* 2004; 11: 1377-1383.
19. Wildhaber JH, Monkhoff M, Sennhauser FH. *Dosage regimens for inhaled therapy in children should be reconsidered*. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 115-116.
20. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Mariland, USA 2002.
21. Mandelberg A, Tsechori S, Houry S, et al. *Is nebulized aerosol treatment necessary in the Pediatric Emergency Department?* *Chest* 2000; 117: 1309-1313.
22. Amirav I, Newhouse MT. *Aerosol therapy with valved holding chamber in young children: importance of the facemask seal*. *Pediatrics* 2001; 108: 389-394.
23. Patterson EE, Brennan MP, Linskey KM, et al. *A cluster randomised intervention trials of asthma clubs to improve quality of life in primary school children*. *Arch Dis Child* 2005; 90: 786-791.

Congressi

Congresses

MARZO 2006

FEDERICO SECONDO ... NOI PEDIATRI

La tradizione e l'innovazione nella pediatria alla luce dell'Evidence Based Medicine

Napoli 24 - 25 marzo 2006

Segreteria organizzativa:

JGC S.r.l.

Tel. 0821.2296881

Fax 0821.3722158

E-mail: jgcon@tin.it

Tel. 0547.352725

Fax 0547.352719

E-mail: fabio.arcangeli4@tin.it

Segreteria organizzativa:

iDea Congress Srl

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

APRILE 2006

8° Congresso Nazionale SIAIP

Reggio Calabria 5 - 8 aprile 2006

Segreteria organizzativa:

iDea Congress Srl

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: d.gianiorio@ideacpa.com

www.ideacpa.com

10° Congresso Nazionale SIMRI

Taormina (ME) 26 - 28 maggio 2006

Segreteria organizzativa:

AISC & MGR - AIM Group

Tel. 055.2480202 - Fax 055.2480246

E-mail: simri06@aimgroup.it

www.aimgroup.it/2006/simri

MAGGIO 2006

Seminario di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica

Roma 8 maggio 2006

Segreteria organizzativa:

Alfa Congressi & Meeting

Tel. 06.3701121

Fax 06.3729067

E-mail: info@alfaservice.com

GIUGNO 2006

I pediatri italiani e ... il filo d'Arianna! ovvero come ritrovare ruoli, etica, identità professionale e, "dulcis in fundo" se stessi

Sorrento (NA) 2 - 4 giugno 2006

Segreteria scientifica:

Dott. T. Dall'Osso, Dott. G. Gullotta, Dott. A.

Improta, Dott. P. Zanzara, Dott. G. De Luca c/o

Segreteria Regionale C.I.Pe. Campania

Tel. 081.45.97.55

Fax 02.700.431.361

E-mail: cpt.miki@libero.it

Segreteria organizzativa:

Edra SpA

Tel. 02.28172300

Fax 02.28172399

2° Congresso Nazionale S.I.Der.P. - Società Italiana Dermatologia Pediatrica

Rimini 25 - 27 maggio 2006

Segreteria scientifica:

Dott. F. Arcangeli, Dott. D. Brunelli, Dott.ssa M.

Feliciangeli, Dott. G. Rovatti, Dott.ssa S. Schianchi

U.O. di Dermatologia, Ospedale "M. Bufalini"

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Lo studio della funzionalità respiratoria nei primi due anni di vita

- 1** Lung function tests during the first two years of life
A. Dotta, F. Calzolari, A. Turchetta, R. Cutrera, E. Lombardi

Lo studio della funzionalità respiratoria in età prescolare

- 2** Lung function testing in preschool children
E. Lombardi, A. Boccaccino, D. Peroni, G. Tancredi, A. Turchetta, R. Cutrera, M. Verini

La spirometria nel bambino collaborante

- 3** Spirometry in cooperating children
S. La Grutta

Analisi dei volumi polmonari e delle resistenze

- 4** Analysis of pulmonary volumes and resistances
M. Verini, et al.

La responsività bronchiale farmacologica

- 5** Pharmacological bronchial responsiveness
M. Verini, A. Nicodemo, A. D'Arcangelo, S. Di Pillo, E. Lombardi

Le prove da sforzo

- 6** Exercise tests
G. Tancredi, A. Turchetta