

PREVENZIONE E SANITÀ PUBBLICA

Supplemento N° 2 alla rivista **MTD** N° 2 di giugno 2022 - Anno 7

IN QUESTO
NUMERO

Difterite, Tetano,
Pertosse e Poliomielite:
quattro malattie
infettive prevenibili
da vaccino

Supplemento N°2 a MTD - Giugno 2022 - Anno 7 - N°2
Trimestrale Gratuito di divulgazione Medico-Scientifica
Pubblicazione registrata al Tribunale di Napoli n°49 del 17 ottobre 2016

Editore

Improve Communications
Via Diomede Carafa, 58 - Palazzo Geranio - 80124 - Napoli

Direttore Responsabile

Gianluca Passaretti

Direttore Scientifico

Prof.ssa Maria Triassi
Professore Ordinario di Igiene e Medicina Preventiva Direttore Dipartimento di Sanità Pubblica -
Università degli Studi di Napoli Federico II - Direttore del DAI di Sanità Pubblica e
Farmacoutilizzazione - AOU Federico II - Presidente Commissione Vaccini Regione Campania

Coordinatore del Comitato Scientifico

Andrea Simonetti - Professore a contratto Università Degli Studi Di Napoli Federico II - Già Direttore Sep Asl Na 1 Centro

Comitato Scientifico:

- › Sandro Cinquetti - Direttore del Servizio Igiene e Sanità Pubblica - Direttore ad interim del Servizio di Medicina Legale Dipartimento di Prevenzione - Azienda ULSS 2 Marca trevigiana
- › Ivan Gentile - Professore Associato di Malattie Infettive - Direttore Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive - Università Degli Studi Di Napoli Federico II
- › Ilaria Loperto - Dipartimento di Sanità Pubblica - Università Degli Studi Di Napoli Federico II
- › Rosanna Ortolani - Responsabile Sep Asl Na 1 Centro
- › Raffaele Palladino - Ricercatore di Igiene generale e applicata - Università Degli Studi Di Napoli Federico II
- › Mariagrazia Panico - Commissione Vaccini Regione Campania
- › Rocco Russo - Pediatra U.O. Materno Infantile Asl Benevento
- › Marina Silvia Scamardo - Specialista Igiene e Medicina Preventiva Università Degli Studi Di Napoli Federico II
- › Massimo Valsecchi - Ex Direttore Dipartimento Prevenzione Ulss 20 Verona

Direzione e redazione

Via Diomede Carafa, 58 - Palazzo Geranio - 80124 - Napoli
tel: 081 0100952
e-mail: info@improvecommunications.it
web: www.improvecommunications.it

Direzione grafica ed impaginazione: Alessia Di Maio

Diffusione: Periodico Telematico | Service Provider ARUBA S.P.A.
Loc. Palazzetto, 4 - 52011 Bibbiena (AR)

In questo numero di Prevenzione e Sanità Pubblica

DIFTERITE, TETANO, PERTOSSE E POLIOMIELITE: QUATTRO MALATTIE INFETTIVE PREVENIBILI DA VACCINO

Aspetti epidemiologici e clinici

Maria Giuliano | Pediatra di Famiglia – Presidente SIMPe Campania

Premessa

Le vaccinazioni si collocano tra gli interventi costo-benefici più sicuri ed efficaci a disposizione della Sanità Pubblica. Questa premessa è confermata dai dati che dimostrano che prima dell'uso esteso dei vaccini, si registravano annualmente circa 3.000 casi di poliomielite, 12.000 di difterite, 700 di tetano e 30.000 di pertosse.¹ Con l'avvento e l'incremento delle coperture vaccinali l'incidenza di queste malattie a livello mondiale è in netta riduzione. Inoltre si assiste, a seconda delle malattie, ad una perdita dell'immunità in tempi variabili tra i 4-10 anni anche avuta da infezione naturale, pertanto è sempre importante non abbassare la guardia e valutare i **necessari richiami vaccinali**, poiché uno degli obiettivi della vaccinazione rimane quello di ridurre la circolazione del virus ed evitare le morti infantili. Analizzeremo in particolare quattro malattie per cui vaccini e richiami sono fondamentali: difterite, tetano, pertosse e poliomielite.

Difterite

La difterite è una infezione respiratoria acuta causata dal batterio *Corynebacterium diphtheriae*.² È un bacillo aerobio gram

positivo, costituito da 4 ceppi, tutti in grado di produrre tossine e provocare la malattia in forma grave. Si diffonde attraverso il contatto da persona a persona mediante le goccioline di Flugge (nome dato dal batteriologo tedesco Carl Flügge che nel 1899 dimostrò per primo che i microrganismi presenti nelle goccioline espulse dal tratto respiratorio sono un mezzo di trasmissione della malattia).

La difterite si manifesta con reazioni locali e sistemiche causate dalla produzione di pseudomembrane (localmente) e da tossine (sistemiche).³ La pseudomembrana è uno strato spesso e grigio, costituito da detriti e fibrina che si sviluppa sulla mucosa sottostante. Può coprire l'intera faringe, comprese le tonsille, il palato molle e l'ugola. (Tab.1) I sintomi si manifestano dopo 2-5 giorni (range, 1-10 giorni).^{2, 4, 5}

La classificazione varia a seconda delle mucose coinvolte: il tipo più comune colpisce il tratto respiratorio (naso, faringe, tonsille e laringe). Altre regioni dell'organismo coinvolte nella malattia sono: pelle, occhi e genitali. La difterite può causare gravi complicazioni, i tassi di mortalità sono alti² e le conseguenze associate alla produzione delle tossine determinano l'insorgenza di reazioni sistemiche. Tali complicanze

ne includono alcune molto frequenti: infiammazione cardiaca, infiammazioni dei nervi e altre meno frequenti ma altrettanto gravi, come l'ostruzione delle vie respiratorie con conseguente insufficienza respiratoria, che può portare alla morte. Bisogna tener conto, però, che grazie alla vaccinazione negli ultimi 50 anni il tasso di mortalità è rimasto invariato. (Tab.2) In Italia la vaccinazione antidifterica è diventata obbligatoria nel 1939, e grazie all'alta copertura gli ultimi casi certi di difterite risalgono agli anni Novanta, mentre pochi

casi si verificano in Europa ogni anno.⁶ In Europa il tasso di incidenza complessivo è 0,01 per 100.000 e questo principalmente è dovuto in parte a soggetti che sono esposti al rischio, ad esempio i viaggiatori che frequentano zone endemiche come il Bangladesh, Yemen e Venezuela, e in parte al calo delle Coperture Vaccinali. La difterite è stata una delle malattie infettive più temute a livello mondiale, essa ha causato devastanti epidemie con alti tassi di mortalità.⁷

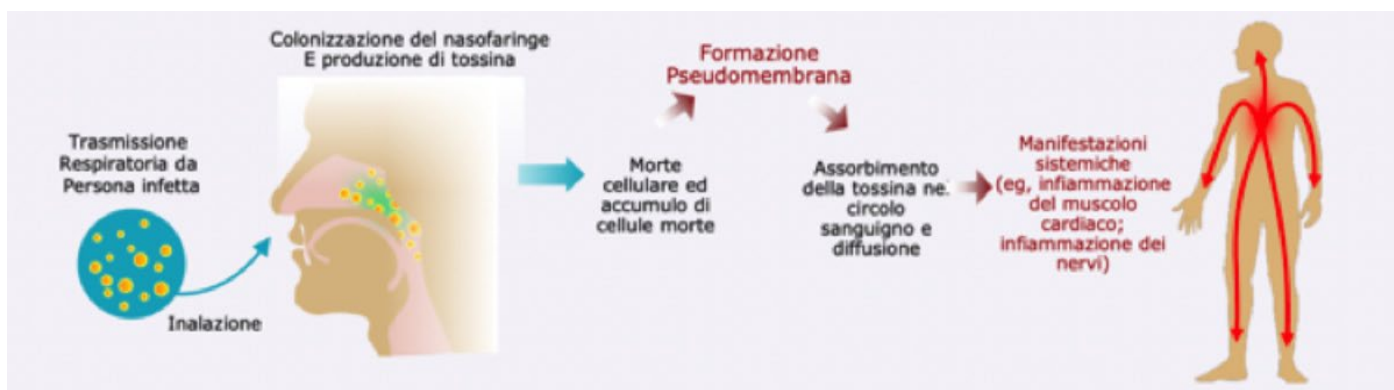


Tabella 1) Difterite: modalità di trasmissione

	Overall	Bambini < 5 anni	Adulti > 40 anni
Tasso di mortalità	5% al 10%	Fino al 20%	Fino al 20%

Tabella 2) Difterite: tasso di mortalità

L'India dal 2011 al 2015, ha registrato il maggior numero di casi (18.350), seguita da Indonesia e Madagascar (3.203 e 1.633 casi, rispettivamente). Essa resta un problema di salute significativo nei **paesi con scarsa copertura vaccinale** o con sacche di popolazione non immunizzata.

Nell'Europa dell'Est (83% dei casi in Russia e Ucraina), negli anni Novanta la difterite ha causato oltre **157.000 casi di malattia** e **5.000 decessi**, di questi 3 soggetti su 4 erano di età superiore ai 15 anni.

Nel decennio successivo, l'incidenza si è ridotta del 95%. La Lettonia ha riportato il più alto numero di casi indigeni di infezioni da *C. diphtheriae*. I soggetti di età superiore ai 15 anni sono stati i più colpiti (78%); nella maggior parte dei casi si è trattato di soggetti non vaccinati. Così anche nello Yemen nel 2017 e nel Venezuela dal 2016-2018. È importante tener conto che persone non vaccinate o vaccinate in maniera

inappropriata possono contrarre la difterite durante viaggi in zone endemiche.^{9, 10}

Report ECDC

In Italia gli ultimi casi certi di difterite risalgono agli anni Novanta, mentre grazie all'alta copertura vaccinale pochi casi si verificano in Europa ogni anno:⁶ nel 2018 sono stati registrati 63 casi, di cui 29 associati a *C. diphtheriae* e 33 a *C. ulcerans* e 1 associato ad un patogeno sconosciuto.

Il tasso di incidenza complessivo è pari a 0,01 per 100.000 soggetti. Nel contesto epidemiologico mondiale il numero di nuovi casi di malattia sembra essere in aumento, dovuto per lo più a fattori come le migrazioni o l'instabilità politica. Si sono verificate epidemie all'interno della popolazione di rifugiati (Rohingya) in Bangladesh (8403 casi) così come in aree che vivono conflitti e forte disagio sociale come lo Yemen (3340 casi) e il Venezuela (2512 casi).

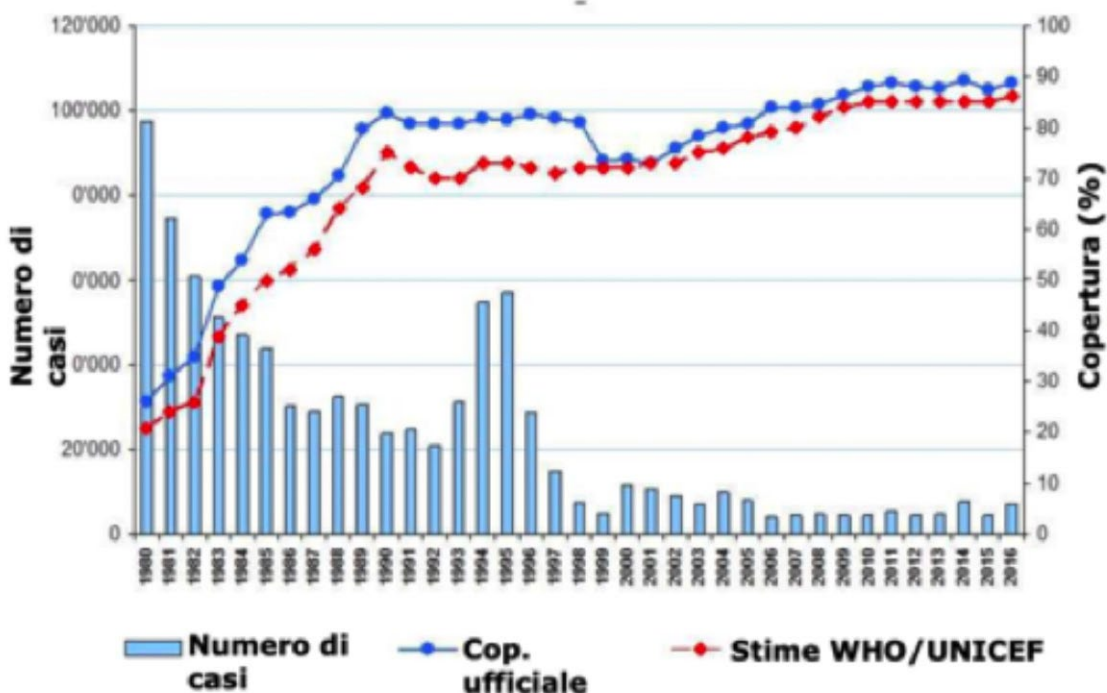


Tabella 3) Incidenza della difterite nel mondo 1980-2016 e andamento della copertura vaccinale dTpa 3 dose



Tabella 4) I paesi in cui la difterite è endemica

Tetano

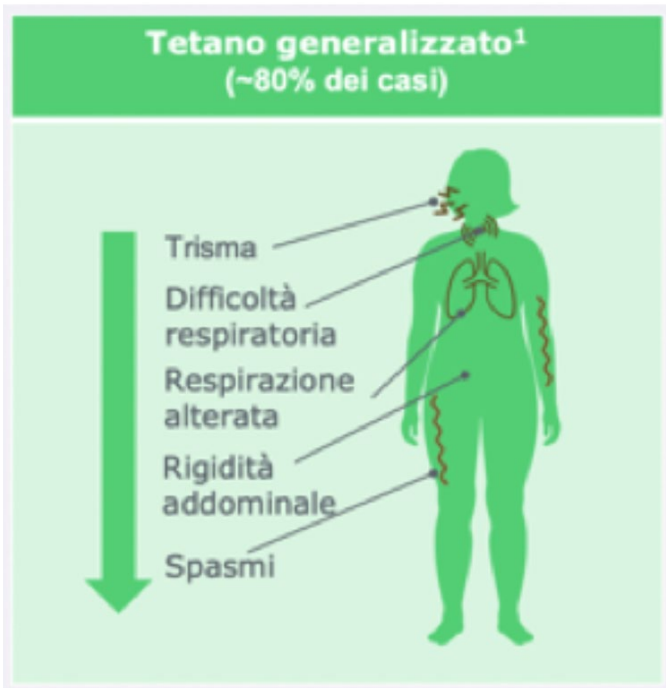
Si tratta di una malattia neuromuscolare acuta spesso fatale, causata dal batterio *Clostridium tetani*,^{11,12} che è un Batterio Gram-positivo, anaerobico, a forma di bastoncino sensibile al calore e non può sopravvivere in presenza di ossigeno. Il *Clostridium tetani* si trova quasi ovunque, indipendentemente dalla posizione geografica e non è né facile da eliminare, né può essere eliminato. Esso infetta attraverso le spore, altamente resistenti che sono ampiamente presenti oltre che nel suolo anche nell'intestino e nelle feci di molti animali. Le spore una volta penetrate nel corpo attraverso ferite della pelle determinano la moltiplicazione dei bacilli e la produzione di 2 esotossine:

La tetanospasmina, nota anche come tossina tetanica, che è una potente neurotossina responsabile dei sintomi del tetano, e la tetanolisina.

Una volta prodotte, le tossine, arrivano al SNC attraverso i nervi motori determinando una iperreattività degli stessi che produce gli spasmi muscolari tipici della malattia.¹³

Le manifestazioni cliniche del tetano derivano dall'interferenza della tossina tetanica con la neurotrasmissione, essa infatti interferisce con il rilascio di neurotrasmettitori nei nervi responsabili dei movimenti volontari provocando i **sintomi precoci** (*debolezza o paralisi e riduzione del tono muscolare*). La contrazione muscolare prolungata e non contrastata porta a rigidità e/o spasmi che sono così gravi da portare a fratture. Inoltre si possono manifestare convulsioni, compromissione delle funzioni involontarie come la respirazione, alterazione della frequenza cardiaca e dei processi metabolici. La forma clinica più comune è quella generalizzata che presenta spasmi muscolari, fratture e asfissia ed ha una elevatissima letalità. I sintomi generalmente insorgono in circa 8 giorni (3-21 giorni),¹¹ gli spasmi possono essere frequenti e durare 3-4 settimane e la ripresa può durare mesi. (Tab.5)

Il tetano può determinare complicanze anche molto gravi che possono portare alla morte. Le principali cause di morte



probabilità di essere fatali sono quelli in persone di età ≥ 60 anni e in persone non vaccinate. L'utilità della vaccinazione è confermata dal fatto che dall'introduzione del vaccino contro il tossoide tetanico negli anni Quaranta, i tassi di incidenza del tetano sono diminuiti costantemente e con l'aumento dei tassi di copertura globale della vaccinazione primaria nei bambini dal 1980, il numero di casi annuali segnalati di tetano è diminuito sostanzialmente (Tab.6).

Report ECDC

In **Europa** nel 2018 sono stati segnalati 92 casi di tetano di cui **48 (52,2%)** sono stati confermati. I casi registrati in **Italia** sono stati pari al **39,1%** di tutti i casi segnalati in Europa.

In particolare, in Italia tra il 2014 e il 2018 sono stati registrati **196 casi** di tetano, ossia il 41% di tutti i casi registrati in Europa (n=478), con una media di 39,2 casi per

Tabella 5) Tetano generalizzato: manifestazioni cliniche

associate al tetano sono l'insufficienza cardiaca, la malattia critica prolungata (ad esempio, infezioni nosocomiali, sepsi, tromboembolismo ed emorragia gastrointestinale). I casi con maggiori

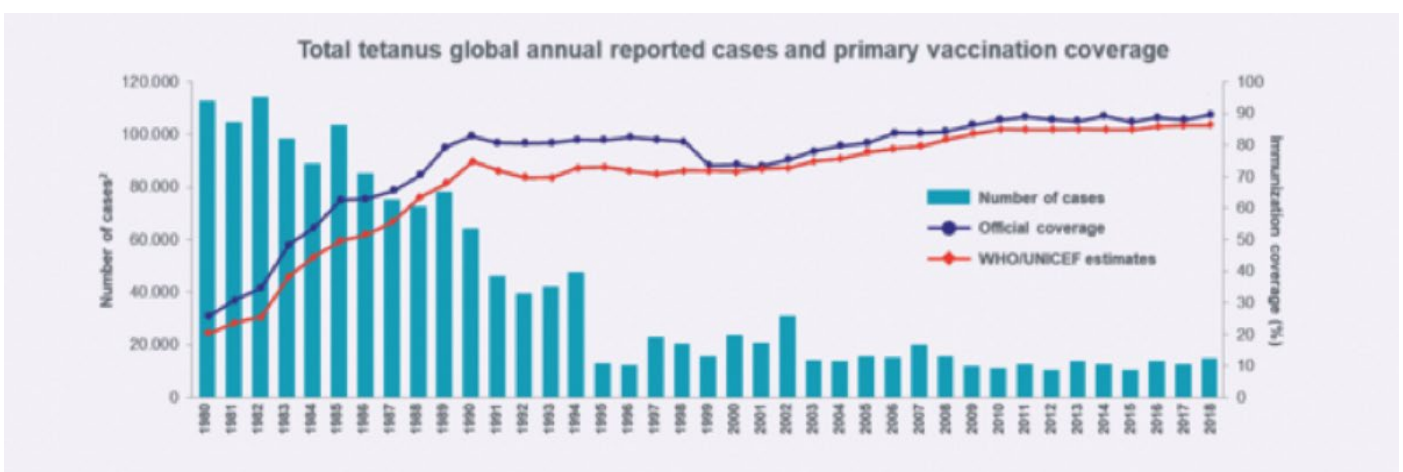


Tabella 6) Tetano: tassi di incidenza dalla vaccinazione (anno 1980 – 2018)

anno. Dei 196 casi registrati, il 91,7% è insorto in soggetti di età pari o superiore ai 65 anni. Un totale di 14 casi è stato registrato in soggetti di età compresa tra 45 e 65 anni, 7 casi in soggetti di età compresa tra 25 e 44 anni e 2 casi in soggetti di età compresa tra 5 e 24 anni.

Nonostante il miglioramento nella qualità dell'assistenza, il tetano è ancora oggi gravato da un tasso di letalità molto alto. Nel periodo 2001-2010 si sono avuti in media **21 casi mortali su 60 casi** annui. In Italia, si continuano a verificare casi di tetano, e i tassi di notifica e di ospedalizzazione riportati risultano più alti rispetto a quelli di altri paesi europei. Nella gran parte dei casi riscontrati si trattava di **soggetti non vaccinati o con vaccinazione incompleta** e l'80% dei casi si è verificato in soggetti di età superiore ai **64 anni**.¹⁴ La mortalità nella fascia di età superiore ai 65 anni è stata del 38%. Come mostrano i dati, il tetano è una malattia prevenibile con la vaccinazione e si è acquisito che

l'immunità, sia essa naturale o acquisita con vaccinazione, decade nel tempo, tanto che le Raccomandazioni Internazionali e locali prevedono la rivaccinazione ogni 10 anni.¹⁵

Pertosse

La Pertosse è una malattia infettiva altamente contagiosa che colpisce tutte le età ed è causa importante di morbilità nei bambini da 1 a 5 anni. È un'infezione acuta del tratto respiratorio causata dal batterio *Bordetella pertussis*, caratterizzata da tosse parossistica e convulsa.¹⁶ La malattia è mediata da tossina e viene trasmessa per via respiratoria da persona a persona, mediate goccioline respiratorie; è molto contagiosa (Tab.7) tanto che l'80% di individui non immuni può infettarsi in seguito al contatto con un membro della famiglia infetto. Inoltre, i soggetti asintomatici possono trasmettere l'infezione.¹⁷

L'incidenza della pertosse riguarda essenzialmente i bambini <1 anno, che sono i più colpiti (53,9 casi per 100.000

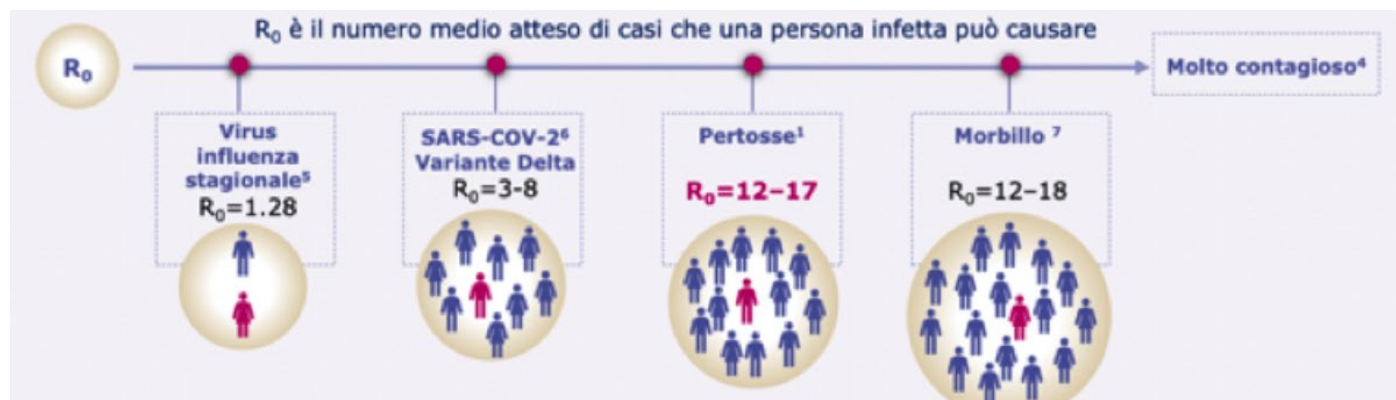


Tabella 7) Pertosse: percentuale di contagiosità

con 3 decessi), e in questa età la malattia si manifesta in maniera molto grave tanto che più dell'80% delle morti legate alla pertosse si verificano in bambini <3 mesi di età. Il secondo gruppo più colpito è rappresentato dagli adolescenti (10-19 anni).¹⁸ Negli adulti, infine la pertosse può essere associata a gravi complicazioni che richiedono l'ospedalizzazione con conseguente aumento di assenza di ore di lavoro, rappresentando la seconda categoria ad alto grado di ospedalizzazione dopo i bambini non vaccinati.

Le manifestazioni cliniche respiratorie variano da lievi a tosse convulsa con gravi complicanze (apnea, cianosi, morte). È una malattia molto grave nelle prime settimane/mesi di vita. Il decorso clinico è lungo e la tosse persiste in accessi per oltre 10 settimane tanto che viene anche definita come *tosse dei 100 giorni*. Spesso, il ritardo della diagnosi a causa di manifestazioni atipiche e/o mancanza di sospetto clinico, può causare complicazioni e sequele. È causa di tosse prolungata nel 13-17% dei casi in adolescenti e adulti e di morbidità in tutte le età, soprattutto in quella neonatale. Inoltre la pertosse determina delle conseguenze di comorbidità in soggetti che hanno contratto la malattia durante l'infanzia tanto da contribuire ad aumentare il rischio di sviluppare asma. La pertosse può aumentare il rischio di esacerbazioni delle altre malattie croniche respiratorie tanto che il 93% dei pazienti con malattie respiratorie presentano un rischio

aumentato di utilizzare broncodilatatori a causa della pertosse.

Report ECDC

Nei Paesi EU/EEA, si sono registrati 35.627 casi di pertosse nel 2018, il 72% dei casi da 5 Paesi: Germania, Paesi Bassi, Norvegia, Spagna, Regno Unito rappresentando 7,9 casi per 100.000 abitanti. In Italia sono stati registrati 962 casi nel 2018, in linea con gli anni precedenti (1,6 casi per 100.000 abitanti), ma non in linea con trend EU/EEA e altri paesi simili come la Spagna. C'è da sottolineare che la pertosse è sottostimata tanto che sono riportati soltanto 1-36% dei casi. Questo è dovuto al fatto che negli adulti, le manifestazioni cliniche della pertosse possono sovrapporsi a segni di altre infezioni respiratorie ed è spesso misconosciuta e non identificata perché percepita come una malattia infantile.

Poliomielite

La poliomielite è una grave malattia infettiva a carico del sistema nervoso centrale che colpisce soprattutto i neuroni motori del midollo spinale. È una malattia neurologica causata da tre tipi di polio-virus (1, 2 e 3), che invade il sistema nervoso nel giro di poche ore, distruggendo le cellule neurali colpite e causando una paralisi che può diventare, nei casi più gravi, totale.

Il contagio avviene per via oro-fecale, attraverso l'ingestione di acqua o cibi contaminati e mani o utensili contaminati o tramite la saliva e le goccioline emesse

con i colpi di tosse e gli starnuti da soggetti ammalati o portatori sani.^{22,23} Il virus, una volta ingerito, aderisce alla mucosa gastrointestinale, si moltiplica localmente (tonsille, ileo e linfonodi) e si dissemina attraverso i linfonodi e il circolo sanguigno raggiungendo il SNC con distruzione dei motoneuroni e successiva paralisi. L'infezione da poliovirus può svilupparsi in 1 delle 4 forme della malattia:

- infezione asintomatica (72%);
- malattia minore non neurologica (24%);
- meningite asettica (<4%);
- polio paralitica (<1%).

Il poliovirus è altamente contagioso e diversi fattori possono influenzarne la trasmissione: lo stato immunitario, la densità di popolazione, le condizioni igienico sanitarie e i programmi di immunizzazione. Il numero di soggetti che possono essere infettati da una persona portatrice (numero riproduttivo base), può arrivare fino a 20 in base al tipo di poliovirus e alle condizioni igienico sanitarie. Il poliovirus è così contagioso che molto spesso, nei paesi a basso reddito, un bambino infetto può contaminare l'intera famiglia.²⁴

I sintomi iniziali della malattia sono febbre, stanchezza, vomito, irrigidimento del collo e dolori agli arti. Una minima parte delle infezioni, circa 1/200 secondo i dati Oms, porta a una paralisi irreversibile, mentre il 5-10% dei malati muore a causa della paralisi dei muscoli dell'apparato respiratorio. La paralisi è la manifestazione più evidente della malattia, ma solo l'1% dei malati presenta

questo sintomo. È importante sottolineare che la paralisi flaccida acuta (AFP) generata dal poliovirus è simile nei sintomi e nelle manifestazioni ad altre malattie come la sindrome di Guillain-Barré, la mielite trasversa, la poliradiculoneurite, la neurite traumatica e quella neoplastica.

Solo l'isolamento e la tipizzazione dell'agente patogeno consentono di valutare l'effettiva incidenza della polio rispetto all'insieme delle AFP. A tal fine è stato avviato dall'Oms un sistema di sorveglianza mondiale. In Italia, presso l'Istituto Superiore di Sanità è attivo il progetto italiano di sorveglianza delle paralisi flaccide acute, che permette un monitoraggio accurato anno per anno dei casi di paralisi.

Non esistono cure per la poliomielite, se non trattamenti sintomatici che possono solo in parte minimizzare gli effetti della malattia. L'unica strada per evitare potenziali conseguenze è la prevenzione attraverso la vaccinazione, e proprio grazie alla vaccinazione siamo passati da 125 paesi endemici con più di 350.000 bambini paralizzati per tutta la vita nel 1988 alla diminuzione del 99,9% nel 2020 dell'incidenza globale dei casi di paralisi da poliovirus selvaggio. Diciotto milioni di persone che potevano rimanere paralizzate dalla polio oggi camminano.

Nei Paesi industrializzati, prima dell'introduzione delle campagne di vaccinazione negli anni Sessanta, le epidemie di poliomielite colpivano migliaia di bambini ogni anno. In seguito

all'introduzione della vaccinazione di massa si è osservata una progressiva diminuzione della malattia fino alla sua quasi scomparsa. Nel 1988, la quarantunesima Assemblea mondiale della sanità ha approvato una risoluzione per l'eradicazione mondiale della poliomielite che ha segnato il lancio della Global Polio Eradication Initiative (Gpei), guidata dai governi nazionali, l'Oms, il Rotary International, i Centri statunitensi per il Controllo delle malattie e la prevenzione (Ccd), l'Unicef, e supportata da altri partner tra cui la Bill e Melinda Gates Foundation. Nel 1994, la Regione Oms delle Americhe è stata certificata polio-free, seguita dalla Regione Oms del Pacifico occidentale nel 2000 e dalla Regione europea dell'Oms

nel giugno 2002. Il 27 marzo 2014, la Regione Oms del Sud-Est Asiatico è stata certificata libera dalla polio, il che significa che la trasmissione del poliovirus selvaggio è stato interrotto anche in questo blocco di 11 Paesi che si estende dall'Indonesia all'India.

Dal lancio della Gpei il numero di casi è sceso di oltre il 99%. Oggi la poliomielite è ancora endemica in due soli Paesi: il Pakistan e l'Afghanistan. Nel 2002 l'OMS ha dichiarato l'**Europa Polio Free**. Tuttavia, il rischio di importazione e conseguente trasmissione rimane alto.

Bibliografia

1. Tozzi A, Salmaso S, Greco D. Vaccini per l'infanzia. Istruzioni per l'uso. Il Pensiero Scientifico, 2001.
2. CDC. Diphtheria. In: Hamborsky J, et al, eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015.
3. Tiwari TSP, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P (eds). Vaccines 7th ed. Saunders Elsevier. Inc. USA, 2017; chapter 19:pp.261-275
4. WHO. Vaccine- Preventable Diseases. Surveillance Standards. Diphtheria.
5. CDC. Diphtheria. Clinical Features. <https://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.html>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2021.
7. www.who.int/immunization_monitoring/data/data_subject/en/index.html.
8. www.epicentro.iss.it/problemi/differite/RiflessioniSpagna.asp
9. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;52(53):1285-1286.
10. Queensland Health Guidelines for Public Health Units. Diphtheria. 2019
11. CDC. Tetanus. In: Hamborsky J, et al, eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2015;
12. WHO. Protecting All Against Tetanus. 2019. <https://www.who.int/publications-detail/protecting-all-against-tetanus>. Accessed April 23, 2020.
13. Roper MH, Wassilak SG, Tiwari TSP, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, et al, eds. Vaccines. 7th ed. Saunders Elsevier. Inc. Philadelphia, PA: 2017; chapter 58:pp.1052- 1079
14. Filia A, et. Vaccine 2014;32:639-44.
15. Liang JL, et al. MMWR Recomm Rep. 2018;67(2):1-44.
16. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation; 2015.
17. Skoff TH, et al. Pediatrics. 2015;136(4):635-641.
18. ECDC. Pertussis - Annual Epidemiological Report for 2018. Link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>
19. Weinberger R, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018; 37(4):665-672.
20. ECDC. Expert consultation on pertussis. May 12, 2014.
21. CDC. Pertussis (whooping cough) fast facts.
22. Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Poliomielite. <https://www.epicentro.iss.it/polio/>
23. Sutter. In:Vaccines, 6th ed., 2012
24. Fine P & al. - Transmissibility and Persistence of Oral Polio Vaccine Viruses: Implications for the Global Poliomyelitis Eradication Initiative - AmerJ Epidemiol 1999 WHO Introduction to Poliomyelitis and the Global Polio Eradication Initiative <https://openwho.org/courses/polio-introduction>

Controllo e prevenzione: raccomandazioni e vaccini disponibili

Rocco Russo | Unità Operativa Materno Infantile - ASL Benevento

Malattie infettive come Difterite, Tetano, Pertosse e Poliomielite, risultano essere ben note per la loro possibilità di essere prevenute con uno degli interventi di Sanità Pubblica più sicuri ed efficaci, quale appunto la vaccinazione.

L'obiettivo dei suddetti interventi di prevenzione primaria è, infatti, quello di conferire uno stato di protezione a quei soggetti che, per alcune condizioni epidemiologiche, di salute, occupazionali o comportamentali, sono esposti al pericolo di contrarre determinate infezioni, nonché quello di ottenere la riduzione e, quando possibile, l'eradicazione di alcune malattie infettive per le quali non esiste una terapia o che possano essere causa di gravi complicazioni.

Paradossalmente, come ben noto, il netto calo dei casi di tali malattie prevenibili ha indotto la popolazione ad avere una ridotta percezione della loro gravità e di conseguenza a non riconoscere alle stesse vaccinazioni il valore del loro successo.

Nel corso del tempo, l'esitazione nei confronti delle vaccinazioni, caratterizzata da indecisione, incertezza, ritardo, riluttanza etc., è stata certamente sostenuta ed amplificata dalla facilità con cui chiunque

può reperire informazioni contrastanti su internet e anche da molte altre motivazioni che spesso non hanno niente a che fare gli stessi vaccini. Il crescente livello di criticità della "Esitazione Vaccinale" ha indotto la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2019 ad inserirla nell'elenco delle dieci minacce alla Salute globale.¹ Secondo l'OMS, il rischio di tale esitazione vaccinale, definita come riluttanza o il rifiuto di vaccinare nonostante la disponibilità dei vaccini, rischierebbe di invertire in maniera rilevante i progressi compiuti nella lotta contro le malattie prevenibili.

Dal momento che gli strumenti a disposizione per valutare il grado di protezione della popolazione contro alcune malattie trasmissibili, così come l'efficacia dei relativi programmi di immunizzazione, risultano essere rappresentati particolarmente dalla periodica valutazione delle coperture vaccinali, corre l'obbligo di mettere in atto tutte le apposite sinergie per raggiungere e mantenere gli alti livelli di tali coperture vaccinali, che con l'attuale pandemia si sono particolarmente ridotti nelle varie fasce di età ed in particolare quella adolescenziale. Le criticità alla base della strategia vaccinale per la suddetta fascia di età sono legate

in particolare modo all'adolescente in quanto target difficile da intercettare per diversi motivi, quali ad esempio quello di essere scarsamente sensibile o interessato alla prevenzione, per cui è difficile un coinvolgimento attivo, e molto spesso è in rapporto conflittuale con la famiglia e/o con desiderio di autonomia ma ancora in una fase di dipendenza dalla stessa, etc.; per tali motivi, tutte le figure sanitarie che ruotano attorno a lui (pediatra, medico di medicina generale, medicina di comunità, consultorio, servizio vaccinale, etc.) dovrebbero mettere in atto efficaci strategie di comunicazione, finalizzate a trasmettere le opportune informazioni inerenti gli aspetti fondamentali della prevenzione vaccinale.

Non bisogna dimenticare che la prevenzione vaccinale nel periodo adolescenziale è estremamente utile sia ai fini della protezione individuale degli stessi adolescenti e sia della riduzione collettiva del rischio infettivo, in quanto l'adolescente può essere spesso serbatoio di infezioni per bambini molto piccoli non vaccinati e anziani, entrambi categorie a maggior rischio di sviluppare forme particolarmente severe di malattia, oltre al fatto che la conoscenza e consapevolezza acquisita da adolescente potrà essere spesa quando sarà genitore. Immunizzare, dunque l'adolescente con i vaccini significa garantirgli protezione per la sua vita, per la collettività in cui vive e anche per i suoi futuri figli!

Come riportato anche dal vigente Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale

2017-2019², l'adolescenza viene identificata come un momento molto importante sia per la somministrazione di richiami di vaccinazioni già effettuate nell'infanzia, sia per nuove vaccinazioni da effettuare elettivamente in questo periodo della vita. Tra i richiami viene raccomandata per tutti gli adolescenti l'immunizzazione contro Difterite, Tetano, Pertosse e Poliomielite, utilizzando vaccini combinati con dosaggi antigenici previsti per l'adulto (dTpa-IPV), che si differenziano da quelli pediatrici (DTPa-IPV) per una ridotta quantità di antigeni (anatosina difterica ridotta di un decimo, antigeni della pertosse ridotti di un terzo). (Fig.1) La riduzione della quantità di antigene è indicata nella sigla con la minuscola: "d" minuscola e "p" minuscola; anche l'anatosina tetanica è stata ridotta alla metà (ma viene ugualmente indicata con l'acronimo T), senza che questo incida negativamente sull'efficacia di tale vaccino come richiamo in caso di ferite sospette con possibile contaminazione da tetano.

Per avere la garanzia di una migliore protezione nei confronti delle malattie prevenibili con vaccino, risulta essere di fondamentale importanza rispettare gli intervalli di tempo previsti per i richiami vaccinali, in quanto il titolo anticorpale specifico (ovvero la capacità di difesa immunitaria dell'organismo) per ogni singolo agente infettivo tende a ridursi man mano che ci si allontana dall'ultima somministrazione di vaccino. È quindi importante che, anche dopo l'ultimo richiamo in adolescenza,

DTPa Polio	dTpa Polio
Sospensione iniettabile, 1 dose (0,5 ml):	Sospensione iniettabile, 1 dose (0,5 ml):
Tossoide difterico ≥ 30 UI	Tossoide difterico ≥ 2 UI
Tossoide tetanico ≥ 40 UI	Tossoide tetanico ≥ 20 UI
<i>Bordetella pertussis</i>:	<i>Bordetella pertussis</i>:
Tossoide pertossico: 25 mcg	Tossoide pertossico: 2,5 mcg
Emoagglutinina filamentosa: 25 mcg	Emoagglutinina filamentosa: 5 mcg
	Pertactina: 3 mcg
	Fimbrie di tipo 2 e 3: 5 mcg
Poliomielite (inattivati):	Poliomielite (inattivati):
tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 D-unità antig.	tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 D-unità antig.
tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 D-unità antig.	tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 D-unità antig.
tipo 3 (ceppo Saukett) 32 D-unità antig.	tipo 3 (ceppo Saukett) 32 D-unità antig.

Figura 1) Composizione qualitativa e quantitativa vaccini Difterite-Tetano-Pertosse-Polio

si ricorra alla vaccinazione anche in età adulta, ad intervalli regolari (ogni dieci anni) o in particolari momenti della vita (es. gravidanza); tuttavia, si sottolinea che non bisogna assolutamente sottovalutare l'importanza per la protezione del neonato dei richiami con dTpa per: gli operatori scolastici degli asili nido, gli operatori sociosanitari coinvolti nell'assistenza alla donna in gravidanza (percorso nascita) e a tutte le figure che accudiscono il neonato. Ad oggi, conosciamo il correlato di protezione per molti agenti patogeni; il meccanismo immunitario che è alla base

della protezione clinica varia tuttavia a seconda dell'agente eziologico, e non sempre l'immunità umorale rappresenta il principale strumento di difesa clinica verso l'infezione; per quanto attiene la Difterite, anche se non esiste uno specifico correlato sierologico di protezione, una serie di evidenze scientifiche hanno dimostrato che un livello di antitossina inferiore a 0,01 UI/mL risulterebbe non essere protettivo nei confronti dell'infezione difterica,³ mentre livelli anticorpali superiori a 1,0 UI/mL risulterebbero essere associati ad una protezione più a lungo termine;⁴ per quanto

attiene il Tetano, quest'ultimo rientra tra gli agenti patogeni per i quali è stato identificato uno specifico correlato sierologico di protezione che generalmente risulterebbe essere pari a 0,01 UI/mL misurato mediante test di neutralizzazione in vivo. Il riferimento a tale cutoff risulta essere principalmente il frutto di appositi studi su animali finalizzati ad identificare gli specifici effetti protettivi dell'immunizzazione attiva e passiva; in ogni caso bisogna sempre tenere presente che un livello anticorpale protettivo contro la tossina tetanica non esclude una diagnosi di tetano, che resta sempre di tipo clinico, escludendo altre forme il Tetano ipocalcémico, reazione da Fenotiazina, avvelenamento da stricnina e isteria. Per quanto attiene la Pertosse, anche se dagli studi europei inerenti all'efficacia dei vaccini contro questo batterio, effettuati negli anni Novanta, si sono registrati notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi immunologici della *Bordetella pertussis*, a tutt'oggi non risulta essere ancora noto uno specifico correlato sierologico di protezione; l'esperienza della vaccinazione in gravidanza, quale protezione del neonato, induce ad attribuire alle IgG un ruolo protettivo, ma esistono evidenze che attribuiscono anche alle IgA mucosali lo stesso ruolo di protezione nei confronti di tale batterio.⁵ Sebbene l'obiettivo principale della maggior parte degli studi riguardanti la definizione di correlati immunitari verso *Bordetella pertussis* sia incentrato sulle risposte degli anticorpi sierici, vi è

una crescente evidenza che sia necessaria anche l'immunità cellulare per un'efficace clearance dell'infezione primaria; in ogni caso, dal momento che gli anticorpi contro la pertosse, indipendentemente se acquisiti da vaccinazione o da infezione naturale, vanno incontro ad un decadimento relativamente rapido nel tempo (4-12 anni dopo la vaccinazione dell'infanzia e 4-20 anni dopo l'infezione acquisita naturalmente),⁶ si rende necessario fare richiami vaccinali nel tempo. È bene precisare che l'assenza di un correlato sierologico di protezione per alcune patologie e per alcuni vaccini non significa nella maniera più assoluta che il superamento della stessa malattia o l'esecuzione della vaccinazione non risultino essere in grado di conferire un'immunità efficace e duratura, ma solo che, al momento, esistono delle particolari difficoltà che impediscono di identificare uno specifico correlato di protezione, quali ad esempio: difficoltà nello stabilire il momento dell'infezione, relativa novità del vaccino o dell'identificazione della malattia, etc.

In generale, i potenziali benefici di un vaccino, quali promozione della salute e del benessere, protezione dalla malattia e dalle sue conseguenze fisiche, psicologiche e socio-economico, deve essere valutato rispetto al potenziale rischio di eventi avversi a quel vaccino. Un importante criterio relativo alla sicurezza, che le autorità regolatorie considerano, è proprio la valutazione rischio/beneficio di un determinato intervento vaccinale in una particolare

popolazione; anche nel caso dei vaccini contro la Difterite-Tetano-Pertosse-Polio i benefici della vaccinazione risultano essere nettamente superiori ai rischi conseguenti alla stessa malattia infettiva. (Tab. 1 - Tab. 2). Il vaccino combinato tetravalente dTpa-IPV è sicuro ed efficace, anche se risulta essere controindicato in soggetti con anamnesi di encefalopatia ad eziologia sconosciuta verificatasi entro i 7 giorni successivi ad una precedente vaccinazione con vaccini contenenti la componente antipertosse; in

questo caso la vaccinazione per la pertosse deve essere interrotta e il ciclo della vaccinazione deve continuare con i vaccini contro difterite, tetano e poliomielite; così come non deve essere somministrato in soggetti che hanno presentato trombocitopenia transitoria o complicanze neurologiche a seguito di una precedente immunizzazione contro difterite e/o tetano.

In ogni caso, l'indicatore per eccellenza dei programmi di immunizzazione risulta essere sempre l'obiettivo del raggiungimento e mantenimento nel tempo degli alti

Difterite	
Complicanze cardiache	10-25%
Complicanze neurologiche	20%
Letalità	2-10%
Tetano	
Letalità da tetano neonatale senza trattamento	95%
Letalità da tetano neonatale con trattamento	20-90%
Pertosse	
Convulsioni	1-3%
Complicanze neurologiche	0,1-0,3%
Letalità (bambini <1 anno)	0,5%
Poliomielite	
Meningite asettica	~ 1%
Malattia paralitica	1%
Letalità (nei casi di malattia paralitica, aumenta con l'età)	2-10%

Tabella 1) Rischi correlati alle malattie infettive Difterite-Tetano-Pertosse-Polio.⁹

Tetano		
Neurite brachiale	5-10/10	molto raro
Anafilassi	1-6/10	molto raro
Pertosse acellulare		
febbre 37.8C -39C	2,8-20,8%	da comune a molto comune
arrossamento nel sito di iniezione	3,3-31,4%	da comune a molto comune
gonfiore sito iniezione	4,2-20,1%	da comune a molto comune
dolore (severo-moderato)	0,4-6,5%	da poco comune a comune
agitazione (severo-moderato)	4,7-12,4%	da comune a molto comune
ipotonia-iporesponsività	14-62/100.000	rare
convulsioni	0,5/100.000	molto raro
Polio IPV		
eritema nel sito di iniezione	0,5-1,5%	da poco comune a comune
indurimento nel sito di iniezione	3-11%	da comune a molto comune
dolore sito iniezione	14-29%	molto comune

Tabella 2) Frequenza delle principali reazioni avverse ai vaccini Tetano-Pertosse-Polio⁶

livelli di coperture vaccinali (CV), che ci offrono l'opportunità di recepire valide informazioni circa gli eventuali interventi da implementare sul territorio per rendere sempre più efficace lo stesso intervento di prevenzione primaria; grazie all'entrata in vigore della legge sull'obbligo vaccinale per l'accesso a scuola,⁷ i livelli di coperture vaccinale inerenti la quinta dose dTpa e IPV nei sedicenni sono aumentati sensibilmente rispetto agli anni precedenti, ma l'impatto della stessa pandemia non ha permesso di migliorare tali obiettivi in questa specifica fascia di età.⁸ (Fig.2)

L'auspicio è che le Istituzioni e tutti gli Operatori, tradizionalmente impegnati nelle attività di prevenzione, continuino nel mettere

in atto strategie sempre più adeguate e condivise, finalizzate a creare opportuni ed efficaci sistemi di educazione, informazione e formazione per l'intera popolazione ed in particolare per la fascia adolescenziale: solo con l'accettazione cosciente e responsabile di un atto preventivo di fondamentale importanza quale è appunto la vaccinazione – da intendersi come un palese segno di progresso, civiltà e salvaguardia della salute pubblica in tutto il mondo – si potrà realizzare il sogno di eradicare e/o contenere le malattie infettive potenzialmente gravi e a rischio di ospedalizzazione, di complicanze e di decesso.



**CONFRONTO COPERTURE VACCINALI
V DOSE DIFTO-TETANO-PERTOSSE-POLIO
IN ETA' ADOLESCENZIALE**



Percentuale Nazionale Coperture vaccinali* (per 100 abitanti) **16 anni**
calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA. (modificato)

Fonte: elaborazioni Ufficio V - Malattie infettive e profilassi internazionale - DG Prevenzione Sanitaria - MINISTERO della SALUTE

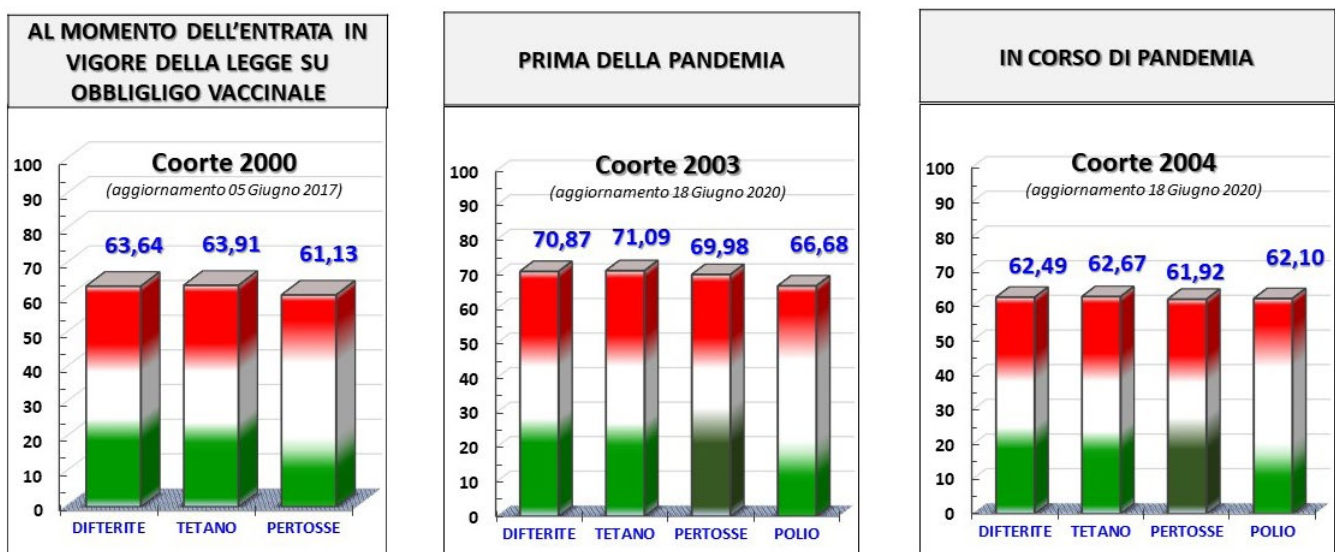


Figura 2) Confronto coperture vaccinali per la V dose di dTpa-Polio nei sedicenni prima dell'entrata in vigore della Legge sull'obbligo vaccinale, prima della pandemia ed in corso di pandemia.

Bibliografia e sitografia

1. WHO: Ten threats to global health in 2019 <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
2. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
3. Ipsen J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. *J Immunol.* 1946;54(4):325-347
4. Efstratiou A, Maple PAC. Laboratory Diagnosis of Diphtheria. Copenhagen, Denmark: World Health Organization
5. Hellwig SM, van Spruel AB, Schellekens JF, et al. Immunoglobulin A-mediated protection against Bordetella pertussis infection. *Infect Immun.* 2001;69:4846-4850
6. Wendelboe AM, et al. Duration of Immunity Against Pertussis After Natural Infection or Vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:S58-S61
7. Legge 31 Luglio 2017 n.119. Conversione in legge con modificazioni del decreto legge 7 giugno 2017 n.73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale. 182. del 5-8-2017
8. Ministero della Salute - Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescenza - Coperture vaccinali http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=20
9. WHO WPRO - Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. (third edition) 2016

Supplemento N° 2 alla rivista **MTD** N° 2 di Giugno 2022 - Anno 7

PREVENZIONE E SANITÀ PUBBLICA

Con il contributo non condizionante di

sanofi

Supplemento N° 2 alla rivista **MTD**
N° 2 di Giugno 2022 - Anno 7