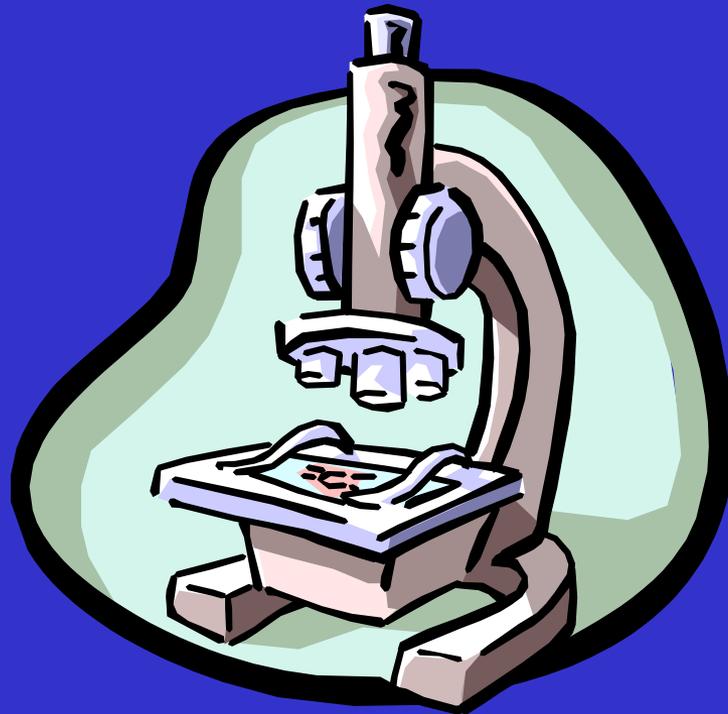


# EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE INFETTIVE

Armando Stefanati  
Prof. Aggr.to  
Università di Ferrara  
Sezione Igiene e Medicina del Lavoro



# SERBATOIO DI INFEZIONE (reservoir)

- specie animale, vegetale o il substrato inanimato nel quale i microrganismi patogeni in condizioni normali vivono e si moltiplicano (uomo, animali, acqua, etc.) e da cui dipende per la sopravvivenza



# SORGENTE DI INFEZIONE

- **Sito dal quale un microrganismo passa ad un ospite.** Es. soggetto che elimina i microbi consentendone la trasmissione all'ospite recettivo (nel caso di germi che colpiscono solo l'uomo esso rappresenta sia il serbatoio che la sorgente):
  - 1. Uomini o animali malati
  - 2. Portatori

# PORTATORI

- a)**SANI**: soggetti che si infettano ed eliminano i microrganismi senza contrarre la malattia.
- b)**CONVALESCENTI**: malati che continuano ad eliminare microrganismi anche dopo guarigione clinica.
- c)**CRONICI**: affetti da infezioni croniche (salmonella, VHZ, HCV, HBV, HIV\*)

\*\*\*\*\*

- **\*SIEROPOSITIVO HIV**: colui che è venuto a contatto con il virus, ha sviluppato una infezione latente ed ha prodotto atc specifici che però non sono in grado di determinare l'immunità e la guarigione e può quindi trasmettere l'infezione.

# INFEZIONI

## ENDOGENE:

- proliferazione di microrganismi abitualmente presenti in un distretto
- Trasferimento di germi da un distretto ad un altro

## ESOGENE

- Da animali (zoonosi)
- Da altri individui (contagio)

# TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE

## ORIZZONTALE (tra individui indipendenti)

- Contiguità (via aerea)
- Rapporti diretti (trasmissione sessuale)
- Veicoli e vettori (alimenti, insetti, etc.)

## VERTICALE (da madre a feto)

- Infezioni congenite (intrauterine)
- Infezioni perinatali (durante il parto)
- Infezioni postnatali (allattamento)

# **TRASMISSIONE DIRETTA O PER CONTATTO**

- 1. il bacio rappresenta un rischio di contatto interumano per la trasmissione di virus H. S. tipo 1, Citomegalovirus, mononucleosi infettiva, virus Epstein-Barr, virus H.B.V.**
- 2. contatto intercutaneo: stafilococchi, streptococchi, scabbia, pediculosi.**
- 3. malattie a trasmissione sessuale (sifilide, gonorrea, AIDS)**
- 4. tramite morso di animali (rabbia)**

# Trasmissione per via aerogena (Trasmissione diretta)

5. -Le particelle di diametro maggiore ai **5 $\mu$ m dette droplets**, sono trasmesse da un malato ad un soggetto recettivo a breve distanza tramite tosse e starnuti (Meningite, pertosse, scarlattina, influenza, parotite, rosolia).

-Le particelle di dimensioni **inferiori a 5  $\mu$ m dette droplets-nuclei** danno origine ad una trasmissione a distanza nel tempo e nello spazio, sono goccioline evaporate che rimangono sospese in aria (morbillo, varicella, tubercolosi).

# TRASMISSIONE INDIRECTA

**Malato =====> ambiente esterno =====> soggetto sano**

- Questo tipo di trasmissione può compiersi tramite mezzi inanimati (VEICOLI) o esseri animati (VETTORI)**



# PRINCIPALI VEICOLI E INFEZIONI DA ESSI TRASMESSE

- **Acqua:** gastroenteriti, leptospirosi, legionellosi, etc.
- **Ortaggi, frutti di mare** → tifo, colera, epatite A
- **Carni** =====→ Salmonellosi
- **Latte, crema, gelati** ⇒ inf. tifo-paratifiche, colera,  
• **TBC bovina, brucellosi, etc.**
- **Effetti letterecci, biancheria** → difterite, scarlattina
- **Stoviglie, posate** ⇒ difterite, scarlattina, TBC
- **Aria** ⇒ TBC, difterite, morbillo, scarlattina, varicella,
- **Suolo** → tetano, carbonchio, parassitosi
- **Ferri chirurgici** → Epatite B, C, HIV, tetano, sepsi

# TRASMISSIONE PARENTERALE (INDIRETTA)

- il sangue è sia un substrato per la moltiplicazione di agenti patogeni che un supporto per la trasmissione di agenti infettivi a bassissime concentrazioni.
- manovre a rischio sono quindi: interventi chirurgici, cateterismi, endoscopie, ma anche l'utilizzo della stessa siringa nei tossicodipendenti, tatuaggi, piercing.



## **I vettori ( OMS 2014)**

- Organismi viventi che possono trasmettere malattie infettive tra gli esseri umani o dagli animali all' uomo.
- Spesso insetti ematofagi portatori di malattie quando si nutrono del sangue di un ospite infetto, e al pasto successivo lo inoculano in un nuovo ospite.

# ELENCO DEI PRINCIPALI VETTORI E DELLE MALATTIE DA ESSI TRASMESSE

- **Zanzara Anopheles → malaria**
- **Culex quinquefasciatus (West Nile-Flavivirus))**
- **Zanzara Aedes Aegypti → febbre gialla**
- **Zanzara tigre (Aedes Albopictus) → Chikungunya**
- **Mosca Glossina palpalis → tripanosomiasi**
- **Mosca domestica → tifo, dissenteria, colera**
- **Pidocchio → tifo esantematico**
- **Pulce → peste**
- **Flebotomi → Leishmaniosi**
- **Zecche → Borreliosi di Lyme e TBE (Encefalite da arbovirus)**

# Malattie trasmesse da vettori

OMS 2014

- Costituiscono > 17% di tutte le malattie infettive;
- Causano > 1 milione di decessi ogni anno;
- Persone a rischio di Dengue : 2,5 miliardi in oltre 100 Paesi,
- Decessi per malaria ogni anno 600.000 in prevalenza bambini età < 5 anni;
- Tripanosomiasi, leishmaniosi e schistosomiasi colpiscono centinaia di milioni di persone in tutto il mondo;
- **Molte malattie sono prevenibili attraverso misure di protezione consapevole.**

# ATTECCHIMENTO E SVILUPPO DELLE INFEZIONI

## Periodo di incubazione:

- tempo che intercorre tra la penetrazione del microorganismo e l'esplosione della malattia.



# L'instaurarsi dell'infezione dipende da

- **1. Fattori propri del germe:**
  - **a) virulenza e patogenicità**
  - **b) carica batterica**
- **2. Fattori propri dell'organismo parassitato:**
  - **a) sistema immunitario + fattori intrinseci (razza, età, sesso)**
  - **b) contingenti (alimentazione, malattie croniche, stress)**
- **3. Fattori relativi all'ambiente esterno:**
  - **a) clima (caldo==> dissenterie, freddo==> influenza, etc.)**
  - **b) sociali (condizioni socioeconomiche)**
  - **c) affollamento, potabilizzazione, smaltimento reflui**

# **MODI DI COMPARSA DELLE MALATTIE INFETTIVE**

- **EPIDEMIA:** più casi di malattia che si presentano nella stessa popolazione entro un breve periodo di tempo, purché abbiano la stessa origine.
- **PANDEMIA:** quando l'epidemia supera i confini di un paese.
- **ENDEMIAMIA:** una malattia è endemica quando l'agente responsabile è stabilmente presente e circola nella popolazione, manifestandosi con un numero di casi uniformemente distribuito nel tempo.
- **SPORADICITA':** casi isolati che si manifestano in una popolazione in cui quella malattia è assente da tempo

# Andamento temporale

- **CASO INDICE**: in un episodio epidemico è il primo caso segnalato
- **CASI SECONDARI**: sono i casi successivi
- **INTERVALLO SERIALE**: il periodo di tempo che intercorre tra il primo caso e quelli successivi.
- **QUOZIENTE DI ATTACCO SECONDARIO**: è la % di soggetti recettivi che si ammala a seguito dell'esposizione con il caso indice, indica la misura del rischio di infezione per i soggetti suscettibili

# INTERAZIONE OSPITE - PATOGENO: I FATTORI PIU' RILEVANTI

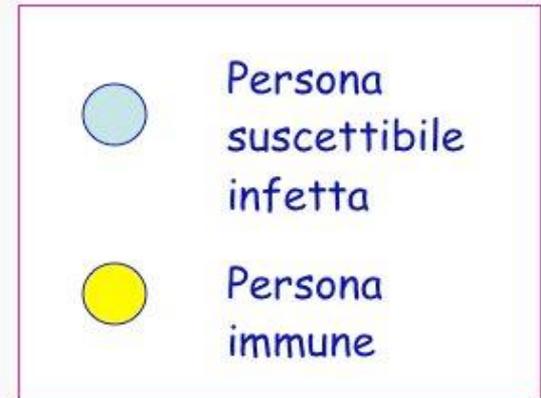
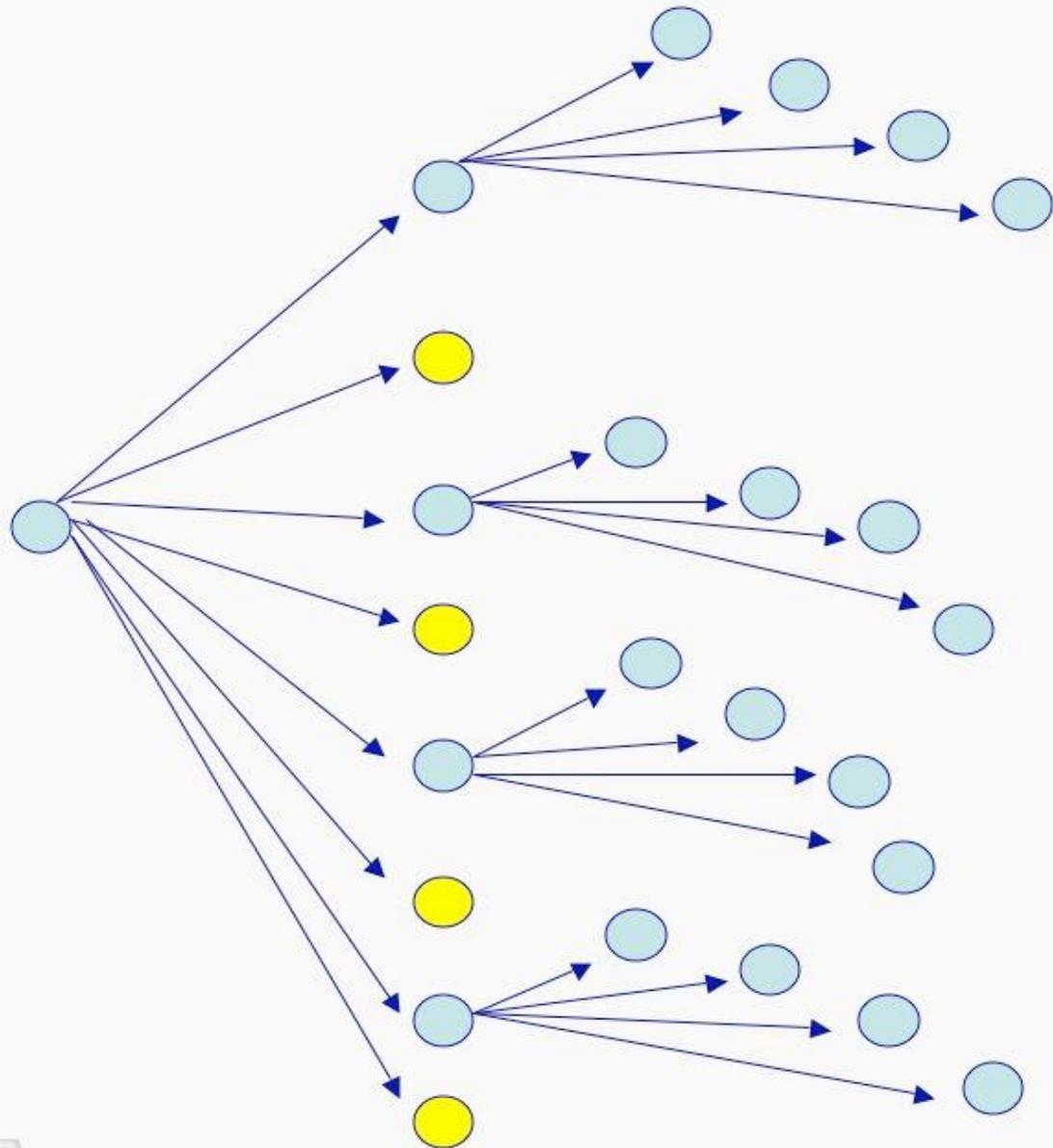
**Tasso di riproduzione di base del microparassita ( $R_0$ ):**

numero medio di casi secondari prodotti da un'infezione primaria in una popolazione interamente suscettibile (valore teorico)

**Tasso di riproduzione effettivo ( $R$ ):**

dipende dalla frazione ( $x$ ) di popolazione suscettibile all'infezione:  $R = R_0x$

# Schema di trasmissione interumana



$$R_0 = 4$$

# PREVENZIONE DELLE MALATTIE INFETTIVE

- **METODI DIRETTI:**

- Vaccinazioni, prevenzione con sieri e con farmaci
- Ricerca e bonifica dei portatori, denuncia, accertamento diagnostico, misure contumaciali
- Attività di bonifica ambientale (sterilizzazione, disinfezione, asepsi, disinfestazione).

- **METODI INDIRETTI:**

- Risanamento degli ambienti di vita e di lavoro
- Controllo della qualità dell'acqua, aria, alimenti, etc.
- Miglioramento delle condizioni di salute individuali e collettive

# DIFESE IMMUNITARIE

- **ASPECIFICHE:** es. epidermide è una barriera alla penetrazione (presenza di acido lattico, acidi grassi, enzimi, etc.)
- **SPECIFICHE:** indotte nell'ospite dal microrganismo (braccio umorale e cellulomediato del sistema immunitario)

# VACCINAZIONI



- La vaccinazione si propone di creare in un soggetto recettivo ad una malattia infettiva, una IMMUNITA' ATTIVA, provocando le modificazioni umorali e tissutali necessarie per assicurare la difesa specifica dell'organismo.

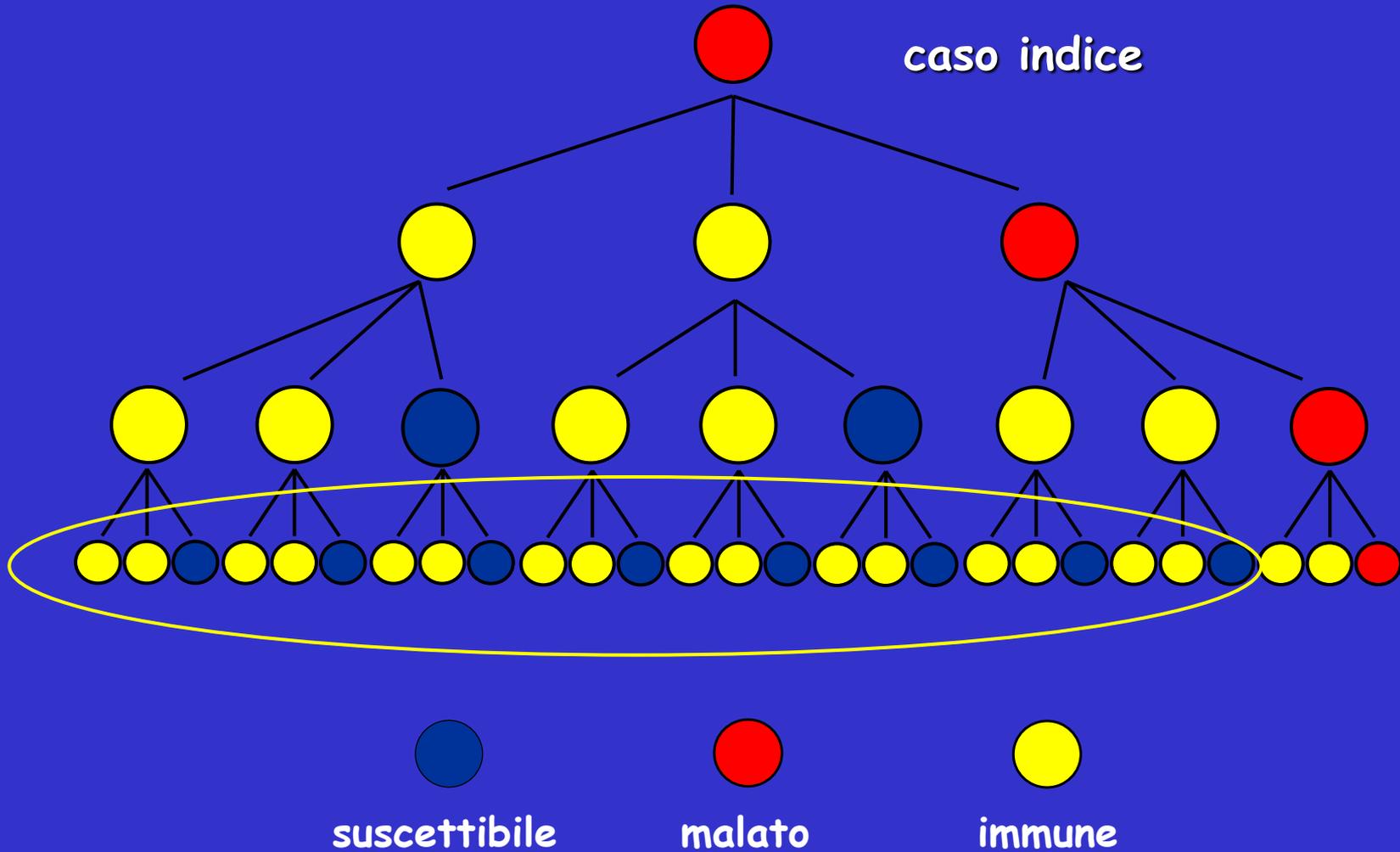
# VACCINAZIONI

- Dopo qualche giorno dalla vaccinazione compaiono anticorpi specifici della classe IgM che tendono a scomparire dopo 2 settimane (risposta primaria)
- Un nuovo contatto con lo stesso antigene provoca una (risposta secondaria) caratterizzata da un livello anticorpale più precoce, elevato e duraturo di immunoglobuline tipo IgG.
- Si crea inoltre una memoria immunologica che si mantiene per anni

## IMMUNITA' DI GREGGE

- Detta anche immunità di gruppo o “herd immunity” è la resistenza collettiva ad un determinato patogeno mostrata da parte di una popolazione.
- La protezione conferita dalle vaccinazioni porta alla protezione indiretta dei non vaccinati, in virtù delle ridotte fonti di trasmissione.

# Immunità di gregge (Herd Immunity)



# LE 8 CLASSI DEI VACCINI

- **Vaccini vivi attenuati**: morbillo, parotite, rosolia, varicella, rotavirus, febbre gialla, febbre tifoidea, Polio Sabin,
- **Vaccini uccisi**: Polio Salk, Epatite A, Pertosse, etc.
- **Vaccini costituiti da componenti purificati**: Haemophilus influenzae tipo B, Meningococco, Pneumococco, Influenza (split e subunità), Pertosse acellulare, Difterite, Tetano, etc.
- **Vaccini coniugati**: Meningococco, Pneumococco, etc.
- **Vaccini DNA ricombinanti**: Epatite B, Papilloma virus
- **Reverse Vaccinology**: Meningococco B
- **DNA Vaccini**: HIV, Epatite C, etc.
- **Vaccini Edibili**: utilizzando patate, banane

# TIPI DI VACCINI

- 1) Vaccini costituiti da microrganismi interi viventi ed attenuati:  
(polio-Sabin, BCG, rosolia, morbillo, parotite, varicella, etc.)  
Infezione senza malattia => resistenza acquisita (atc + macrofagi)
- 2) Vaccini costituiti da microrganismi interi uccisi.  
(anticolerico, antipertosse, antinfluenzale, antirabbico, antipolio-Salk, antiepatite A)  
conferiscono una resistenza minore => (formazione solo di atc)
- 3) Vaccini costituiti da anattossine o componenti naturali del microrganismo purificate o da sub-unità:  
(vaccino antitetanico, antidifterico, Hib, antinfluenzale, antipneumococcico, etc.)  
Tossine batteriche => *con formolo a 40°C* => Anattossine

# TIPI DI VACCINI

- 4) Vaccini costituiti **proteine ottenute sinteticamente** (vaccino epatite B, vaccino pertosse acellulare)

**Tecnica del DNA ricombinante (gene inserito in lieviti).**

- “Virus-like particles” (Vlp), ossia **particelle virus-simili** costituiti da proteine capsidiche che inducono una risposta immunitaria in assenza di materiale genetico. Le Vlp possono essere impiegate anche per la fusione di geni o per legare chimicamente epitopi eterologhi, con il vantaggio di una documentata attività protettiva nei confronti di antigeni esogeni. Le prospettive di impiego di queste nano particelle sono mirate al potenziamento dell'immunogenicità dei vaccini già esistenti e al trattamento di patologie per le quali non sono ancora disponibili vaccini efficaci (**Vaccino anti-HPV**)

# TIPI DI VACCINI

- **5) Reverse Vaccinology: Meningococco B**
- **6) Vaccini genetici (a DNA)**  
**il gene di un antigene virale o batterico è inserito in un plasmide, ed usato successivamente come vaccino**
- **7) Vaccini Eduli/Edibili**  
**Le banane vengono considerate la base alimentare ideale per un vaccino.**  
**Vantaggi:**  
**gradito ai bambini, e la produzione agricola costerebbe probabilmente meno di una biologica.**
- **8) Vaccini coniugati: Meningococco C, Pneumococco**

# **VACCINI COSTITUITI DA PATOGENI UCCISI O RICAVATI DA SUBUNITA' (es. epatite A, Polio-Salk, antiinfluenzale):**

- **NON POSSONO PENETRARE ALL'INTERNO DELLA CELLULA, PERTANTO DANNO ORIGINE AD UNA RISPOSTA DI TIPO UMORALE, NON ATTIVANO LE CELLULE T KILLER.**

## **LIMITI:**

- **non sono efficaci contro i microrganismi che penetrano nelle cellule**
- **efficacia di solito limitata nel tempo**

**VANTAGGI:** minori effetti collaterali

# VACCINI A BASE DI MICRORGANISMI VIVENTI ATTENUATI:

(es. vaccino antimorbillo, parotite, rosolia, Sabin)

- ENTRANO NELLE CELLULE E PRODUCONO ANTIGENI CHE VENGONO ESPOSTI SULLA SUPERFICIE CELLULARE, PERTANTO ATTIVANO SIA I LINFOCITI T KILLER CHE LA PRODUZIONE DI ANTICORPI.

## VANTAGGI:

CONFERISCONO SOLITAMENTE UNA IMMUNITÀ CHE DURA MOLTI ANNI.

## LIMITI:

- possono provocare la malattia in persone dal sistema immunitario compromesso
- maggior rischio di effetti collaterali

# VACCINI GENETICI

- **SONO FORMATI DA PLASMIDI** (piccole molecole circolari di DNA a doppio filamento provenienti da batteri) **CHE VENGONO MODIFICATI IN MODO DA TRASPORTARE GENI CHE SPECIFICANO PROTEINE ANTIGENICHE NORMALMENTE PRODOTTE DA UN PATOGENO**
- **I VACCINI VENGONO INTRODOTTI NELL'ORGANISMO MEDIANTE INIEZIONE O DISPOSITIVI DETTI "PISTOLA GENICA", CHE SPARA I PLASMIDI-MODIFICATI NELLE CELLULE SUPERFICIALI (cute o mucose).**
- **UNA VOLTA ALL'INTERNO DELLE CELLULE I PLASMIDI RICOMBINANTI SI DIRIGONO VERSO IL NUCLEO E ISTRUISCONO LA CELLULA A SINTETIZZARE LE PROTEINE ANTIGENICHE CHE POSSONO SUSCITARE IMMUNITA' UMORALE (ANTICORPI) QUANDO ESCONO DALLA CELLULA E UNA IMMUNITA' DI TIPO CELLULARE (LINFOCITI T-KILLER) QUANDO VENGONO ESPOSTE SULLA SUPERFICIE CELLULARE.**

# VACCINI GENETICI

## VANTAGGI:

- **attivano entrambe le modalità di risposta immunitaria, senza causare un'infezione**
- **sono stabili ed economici**
- **possono fornire un'immunità contro più ceppi contemporaneamente, indispensabile quando il microrganismo è altamente variabile ( es. vaccino contro influenza, malaria, HCV, H.I.V. e patologie neoplastiche )**

# VACCINI IN STUDIO

- **Provenge: contro il cancro alla prostata**
- **Neuvence: contro il cancro alla mammella**
- **Vaccino contro l'Alzheimer (Okakoma M.R.F.)**
- **Tripep: vaccino a plasmidi contro epatite C**

# REQUISITI IDEALI DI UN VACCINO

- **EFFICACIA:** capacità di protezione contro la malattia, buona immunogenicità in tutti gli individui.
- **DURATA:** breve durata ne pregiudica l'utilizzo (es. vaccinazione antirabbica e anticolerica )
- **INNOCUITA':** assenza di effetti collaterali e reazioni avverse
- **PRATICITA' DI IMPIEGO:** sommin. per os o spray.
- **ACCETTABILITA' ECONOMICA:** deve costare poco, essere facilmente trasportabile e conservabile.

## CALENDARIO VACCINALE PER L'INFANZIA

VACCINO	Nascita	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	12° mese	15° mese	3 anni	5-6 anni	12-16 anni
<b>DTP</b>		DTPa	DTPa		DTPa				DTPa	Tdp
<b>Antipolio</b>		IPV	IPV		IPV			IPV		
<b>EpatiteB</b>	Ep.B	Ep.B	Ep.B		Ep.B					Ep.B
<b>MPR</b>						MPR			MPR	
<b>Hib</b>		Hib	Hib		Hib					
<b>PC</b>		PC	PC	PC		PC				
<b>VAR</b>									VAR	
<b>MENC</b> Meningococco C						MENC				
<b>Influenza</b>						Influenza				

### LEGENDA:

**DTPa** : vaccinazione antidifterico-tetanico-pertussica

**IPV** : vaccinazione antipoliomelitica a virus uccisi, intramuscolare

**MPR** : vaccinazione antimorbillo-parotite-rosolia

**Tdp** : vaccinazione antidifterico-tetanica-pertussica per adulti

**Hib** : vaccinazione anti-Haemophilus influenzale tipo b

**PC** : vaccinazione antipneumococcica

**VAR** : vaccinazione antivaricella

**MENC** : vaccinazione anti meningococco C

**CALENDARIO IN VIGORE FINO AL 2010**

Giugno 2002 OMS certifica l'Europa "POLIO-FREE" ultimo caso in Italia nel 1982

# Calendario vaccinale (dal 2010...)

Vaccino	Ogg - 30gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5°-6° anno	12°-18° anno
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa**			DTPa**	dTpa***
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV	
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B	Ep B		EpB				
Hib		Hib	Hib		Hib				
MPRV o MPR + V						MPRV o MPR + V		MPRV o MPR+V	MPR**** o MPR + V ^
PCV ^^		PCV13	PCV13		PCV13				
Men C						Men C §			Men C §
HPV									HPV°
Influenza					Influenza°°				
Rotavirus		Rotavirus #							
Epatite A							EpA ##		EpA ##

## INTERPRETAZIONI DELLE ETÀ DI OFFERTA DEL CALENDARIO

**3° mese** si intende dal 61° giorno; **5°-6° anno** si intende dal 4° compleanno ai 6 anni (5 anni e 364 giorni); **7° mese** sta ad indicare da 6 mesi e 1 giorno fino a 6 mesi e 29 giorni

**12° anno** da 11anni e 1 giorno fino al 12° compleanno

# Proposta di Calendario vaccinale per l'infanzia e l'adolescenza (0-18 anni)

a cura di S.It.I., FIMP, SIP

(Versione finale approvata l'8 luglio 2010)

Vaccino	Ogg - 30gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5°-6° anno	12°-18° anno
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa**			DTPa**	dTpa***
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV	
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B	Ep B		EpB				
Hib		Hib	Hib		Hib				
MPRV o MPR + V						MPRV o MPR + V		MPRV o MPR+V	MPR**** o MPR + V ^
PCV ^^		PCV13	PCV13		PCV13				
Men C						Men C §			Men C §
HPV									HPV°
Influenza					Influenza°°				
Rotavirus		Rotavirus #							
Epatite A							EpA ##		EpA ##

## INTERPRETAZIONI DELLE ETÀ DI OFFERTA DEL CALENDARIO

3° mese si intende dal 61° giorno

5°-6° anno si intende dal 4° compleanno ai 6 anni (5 anni e 364 giorni)

7° mese sta ad indicare da 6 mesi e 1 giorno fino a 6 mesi e 29 giorni

12° anno da 11anni e 1 giorno fino al 12° compleanno

Vaccinazioni	12 mesi		24 mesi		6 anni		12-15 anni	
	Valore soglia	Valore desiderabile						
DTPa-IPV-Hib-EpB	95%	>95%	95%	98%				
PCV	80%	>90%	80%	>90%				
Men C			80%	>90%				80%
MPRV (MPR+V)			92%	95%	80%	90%		
Varicella <sup>†</sup>							50%	80%
DTPa-IPV o dTpa-IPV					90%	>90%		
dTpa								>80%
HPV								>80%

Per valore soglia si intende il limite minimo di copertura per garantire il controllo della patologia

Per valore desiderabile si intende il limite ottimale raccomandato di copertura

<sup>†</sup>Dei soggetti anamnesticamente negativi

# SITUAZIONE EPIDEMIOLOGICA IN ITALIA

- **POLIO:** ultimo caso nel 1982
- **DIFTERITE:** Negli anni '70 circa 3.000 casi/anno. Tra il 1990 ed il 2000: 5 casi
- **TETANO:** circa 70-100 casi all'anno. Il 90 % dei casi di tetano verificatisi in Italia dal 1998 al 2000 non era mai stato vaccinato, il 7% aveva fatto meno di 3 dosi
- **EPATITE B:** dimin. del 62% dal 1987 al 2002
- **Hib:** nel 1995 → 118 casi di meningite, mentre nel 2004 → 5 casi

# **SOSPENSIONE DELL'OBBLIGO VACCINALE**

- **Modifiche del Titolo V° della Costituzione nel 2001, che assegna alle Regioni le competenze in materia di prevenzione**
- **D.L. n° 26 del 7.8.2006: sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva**

# Dal gennaio 2008 finisce l'obbligatorietà delle vaccinazioni

- **23 marzo 2007** la Regione Veneto ha approvato la legge regionale n.7, “Sospensione dell’obbligo vaccinale per l’età evolutiva”, che è entrata in vigore per tutti i nuovi nati dal primo gennaio 2008.

## La copertura vaccinale in Italia nel 2005 :

- **96,8%** per la Poliomielite
- **94,1%** per Difterite-Tetano e Pertosse
- **86%** per Morbillo-Parotite-Rosolia
- **96%** per Epatite B
- **93,3%** per HIB

# Vaccini combinati e vaccinazioni associate

il sistema immunitario è capace di riconoscere e di reagire contemporaneamente a diversi antigeni,

è possibile somministrare più vaccini combinati assieme:

- Vacc. trivalente contro difterite, tetano e la pertosse (DTP);
- Vaccino tetravalente contro la difterite, il tetano, la pertosse (antigeni purificati=Pa) e l'epatite B ( DTPa-HB).
  
- Vacc. trivalente contro morbillo, parotite e la rosolia (MPR)  
**Morupar: ritirato per reazioni allergiche vs Priorix e MMRII**
- Vaccino polivalente antimeningococ. e antipneumococcico.
  
- Vaccino esavalente:** difterite, tetano, pertosse, IPV, Hib, HBV

# VACCINI COMBINATI

- **Vaccini multipatologia:** per prevenire malattie causate da diversi agenti, possono essere assemblati sia durante il processo produttivo o prima della somministrazione
- **Vaccini multivalenti:** diretti verso diversi sierotipi dello stesso agente, sono assemblati come tali durante il processo produttivo e sono pronti per l'uso.

## VANTAGGI:

1. Aumento della copertura vaccinale
2. Miglioramento della accettabilità dei programmi di immunizzazione
3. Semplificazione procedure per l'inoculazione
4. Vantaggi economici nella preparazione e smaltimento dei rifiuti

## Requisiti minimi per l'impiego di vaccini combinati sono:

- pari efficacia rispetto alla somma delle componenti vaccinali singole
- stessa tollerabilità (effetti avversi non superiori ai singoli vaccini)

# ADIUVANTI

- **Per indurre una maggiore risposta immunitaria protettiva, i vaccini inattivati necessitano di un adiuvante.**

## **Caratteristiche ideali di un adiuvante:**

- **sicurezza: assenza di reazioni locali o generali, non deve indurre autoimmunità, né reazioni di ipersensibilità.**
- **chimica: stabile, biodegradabile, compatibile con i vari antigeni**
- **immunologia: risposta protettiva e persistente, efficiente nei bambini e anziani, non immunogeno da solo.**

## **Vi sono 2 categorie di adiuvanti:**

- **1. Adiuvanti particellari: sali di alluminio, emulsioni di acqua/olio (MF59), virosomi**
- **2. Adiuvanti non particellari o immunostimolanti: saponine, tossine batteriche (pertossica, enterotossine del colera). Non ancora utilizzate per vaccini umani.**

# ADIUVANTE MF59

- **Emulsione di olio in acqua, contiene agenti surfattanti non ionici e squalene.**
- **Potenzia la risposta immunitaria attraverso l'induzione di chemochine, aumenta la differenziazione dei monociti in cellule dendritiche, che hanno un ruolo primario nella presentazione antigenica e stimolazione delle cellule T**

# CONSERVANTI - TIOMERSALE

- **Composto contenente mercurio presente in alcuni vaccini per le sue proprietà antimicrobiche (da 16 a 32 microgr./dose).**
- **Nel 1° anno di vita non si dovrebbero superare i 230 microgrammi di Hg**
- **ISS ha decretato l'eliminazione di tiomersal dai vaccini entro il 2007.**
- **Non esistono prove che in passato vaccini con tiomersal abbiano causato disturbi della parola o autismo** (*Tozzi A. E. et al. Neuropsychological Performance 10 Years After Immunization in Infancy With Thimerosal-Containing Vaccines. Pediatrics 2009;123: 475-482*).

# DEFINIZIONI

- **Controindicazione: una condizione nel ricevente che aumenta il rischio di gravi reazioni avverse;**
- **Precauzione: una condizione nel ricevente che può aumentare il rischio di gravi reazioni avverse o che può compromettere la capacità del vaccino di stimolare l'immunità ed esige, pertanto, una valutazione beneficio/rischio;**
- **Avvertenza : una condizione nel ricevente in cui le vaccinazioni eseguite sono efficaci e sicure ma possono interferire con gli effetti di alcuni farmaci.**

# Reazioni locali nella sede di inoculazione dei vaccini

- Reazioni lievi ( $>1/100 <1/10$ )
- Sono relativamente frequenti, da meno del 10% fino ad oltre il 50% a seconda dei vaccini, compaiono dopo 12-24 ore e si risolvono in poco tempo:
  - — dolore
  - — arrossamento, lividi
  - — gonfiore
  - — indurimento
  - — limitazione funzionale

# Reazioni locali nella sede di inoculazione dei vaccini

- Reazioni gravi
- Sono rare e possono presentarsi a distanza di tempo variabile dall'inoculazione, alcune sono dovute ad errori nell'inoculazione:
  - — edema esteso
  - — indurimento esteso
  - — contrattura muscolare
  - — emorragie intramuscolari
  - — ulcerazioni, necrosi tissutale
  - — ascessi sterili
  - — ascessi batterici
  - — lesioni del tronco nervoso

# Reazioni generali associate alle vaccinazioni

- Reazioni minori
- Sono lievi e di breve durata: a seconda del vaccino si presentano con frequenza dall'1% al 20% e possono insorgere entro poche ore e fino a 10 giorni dalla vaccinazione:
  - — febbre  $>38^{\circ}\text{C}$   $<39^{\circ}\text{C}$
  - — cefalea, malessere, stanchezza, sudorazione
  - — anoressia, vomito, diarrea, stipsi
  - — tumefazione dei linfonodi
  - — pallore
  - — mialgia, artralgia

# Reazioni generali associate alle vaccinazioni

- Reazioni maggiori (rare >1/10.000 <1/1.000)
- Possono avere diversa gravità, ma si presentano raramente e solo con certi vaccini (es. DT, DTP):
- febbre >39 °C
- pianto persistente (>3h)
- convulsioni
- prurito, orticaria
- Nevralgie, parestesie
- trombocitopenie

# Reazioni generali associate alle vaccinazioni

## Reazioni gravi (complicazioni)

Sono manifestazioni gravi, talvolta ad esito letale o con sequele invalidanti, ma eccezionali (< 1/10.000) ,:

- **paralisi flaccide (da vaccino antipolio orale, meno di 1 caso ogni 2.400.000 dosi)**
- **shock anafilattico ed altre manifestazioni di ipersensibilità. Reazioni allergiche gravi**
- **collasso**
- **meningite, encefalomieliti, nevriti, vasculiti, S. di Guillain-Barrè.**

(probabilità di essere colpiti da un fulmine 1/240.000)

# Vaccinazione antiepatite B e rischio di Sclerosi Multipla

- Studio pubblicato su Archives of Pediatric and Adolescent Medicine; vol.161 del Dic. 2007 condotto in Francia dal 1 gennaio 1994 al 31 dicembre 2003, ha escluso che la vaccinazione antiepatite B possa aumentare il rischio di sclerosi multipla

# Nessun rischio di sclerosi multipla dalle principali vaccinazioni

- Revisione sistematica con metanalisi curata da F. Farez e J. Correale, dell'Istituto per la ricerca neurologica Raúl Carrea di Buenos Aires (Argentina). I due autori hanno analizzato tutti gli studi pubblicati, randomizzati e non, che avessero come oggetto il rischio di sclerosi multipla o di recidiva della malattia, correlato alle vaccinazioni.
- Le vaccinazioni **anti-Bcg (bacillo Calmette-Guérin) e contro epatite B, influenza, Mmr (morbillo, rosolia, parotite), polio e febbre tifoide** non influenzano il rischio di sviluppare sclerosi multipla.
- Da quanto si evince dalla lettura dei risultati, le vaccinazioni contro Bcg (odds ratio, Or: 0,96), epatite B (Or: 1,00), influenza (Or: 0,97), Mmr (Or: 1,02), polio (Or: 0,87) e febbre tifoide (Or: 1,05) non determinano alcun cambiamento nel rischio di sviluppare sclerosi multipla; alcuni vaccini, come per esempio quelli contro difterite e tetano, riducono addirittura il rischio (Or: 0,60 e 0,68, rispettivamente).

## Vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia MPR e Autismo

- Il principale studio che ha collegato le vaccinazioni all'autismo era una «frode deliberata». Lo definisce così il **British Medical Journal**, che pubblica una ricerca fatta dal giornalista investigativo Brian Deer sull'articolo utilizzato dai gruppi contrari alle vaccinazioni, pubblicato originariamente nel 1998 dalla rivista “**The Lancet**” prima di essere **ritirato, nel febbraio 2010**. Lo studio originale, ha come prima firma quella del medico britannico **Andrew Wakefield**.

**Nonostante Wakefield sia stato radiato dall'Ordine dei Medici e dalla professione per truffa; nel febbraio 2012 una sentenza del tribunale di Rimini ha riconosciuto il risarcimento ad un bambino diventato autistico dopo vaccinazione MPR indicando come prova lo studio “falso” ritrattato da Lancet presentato dal perito di parte!!!**

# CONTROINDICAZIONI ALL'UTILIZZO DI VACCINI

- **Soggetti sottoposti a terapie immunosoppressive, antitumorali, per la scarsa risposta al vaccino e per il rischio di reazioni avverse in caso di vaccini vivi.**
- **Gravidanza, deficit immunitari, malattie maligne del sistema linfatico (in questi casi i vaccini vivi vanno usati solo in caso di assoluta necessità).**
- **Malattie acute febbrili (la vaccinazione sarà posticipata).**
- **Soggetti allergici all'uovo e proteine di pollo (vaccino antinfluenzale); allergia alla gelatina (una proteina derivata dal collagene) contenuta nei vaccini contro morbillo, parotite, rosolia, varicella, febbre gialla e alcuni vaccini influenzali → 28% dei bambini che erano andati incontro a reazioni sistemiche dopo somministrazione di vaccino avevano IgE anti-gelatina circolanti.**
- **Soggetti allergici alla neomicina, kanamicina, streptomina, polimixine, formaldeide (vaccino MPR)**

# **SOSTANZE POTENZIALMENTE ALLERGIZZANTI CONTENUTI IN VACCINI**

- **Gelatina: contenuta in MPR e Varicella**
- **Lattice: in vaccini preparati in fiale o siringhe che contengano gomma naturale**
- **Lievito: contenuto in Epatite B**
- **Neomicina: contenuto in IPV, MPR, Varicella**
- **Polimixina B: contenuto in IPV**
- **Proteine del latte (tracce): IPV**
- **Streptomicina : contenuto in IPV**
- **Uova: contenuto in Febbre Gialla, influenza (MPR)**
- **Folmaldeide: Hevac-B e Recombivax**

## **False controindicazioni: condizioni che non sono di impedimento alle vaccinazioni (I parte)**

- 1. Reazione ad una precedente dose di DTP consistente in dolenzia, arrossamento e tumefazione al punto di inoculazione, con o senza reazione febbrile  $<40^{\circ}\text{C}$ .**
- 2. Diarrea moderata, raffreddore e altre affezioni febbrili con temperatura  $< 38^{\circ}\text{C}$ .**
- 3. Convalescenza da altre malattie.**
- 4. Terapia antibiotica o con corticosteroidi a basso dosaggio**
- 5. Nati pretermine o con basso peso alla nascita (le vaccinazioni dovranno essere iniziate regolarmente al terzo mese di vita con le usuali dosi)**
- 6. Antecedenti di ittero neonatale.**

# False controindicazioni: condizioni che non sono di impedimento alle vaccinazioni (II parte)

## 7. Gravidanza

8. Allattamento al seno (una donna nutrice può essere vaccinata senza alcun rischio per il lattante)

9. Esposizione recente al contagio (anche effettuata nel periodo di incubazione di una malattia, la somministrazione del corrispondente vaccino) non comporta rischio aggiuntivo.

10. Afezioni croniche del cuore, polmoni, fegato e dei reni.

11. Dermatosi, eczema e infezioni cutanee localizzate.

12. Asma bronchiale ed altre manifestazioni allergiche.

13. Allergia alle uova (è controindicata la somm. di vaccini contro l'influenza se preparati con virus coltivati in uova embrionate di pollo).

## **False controindicazioni: condizioni che non sono di impedimento alle vaccinazioni (III parte)**

**14. Allergia alla penicillina.**

**15. Allergia alla neomicina: sono controindicati solo alcuni vaccini MPR contenenti tracce di questo antibiotico.**

**16. Sindrome di Down.**

**17. Malattie neurologiche non evolutive**

**18. Anamnesi familiare positiva per episodi convulsivi o per reazioni collaterali gravi a seguito di somministrazione di DTP.**

**19. Anamnesi familiare positiva per casi di morte infantile improvvisa (SIDS).**

**20. Infezioni da HIV (sieropositivi).**

**21. Contatto con familiare affetto da immunodeficienza.**

**22. Tubercolosi o positività alla tubercolina o PPD.**

# IMMUNOGLOBULINE (IG)

- Sono preparati biologici **ottenuti dal plasma umano** mediante frazionamento a freddo con etanolo (tale trattamento dovrebbe inattivare ed impedire la trasmissione di virus eventualmente presenti nel plasma dei donatori).
- **1. Immunoglobuline normali:** sono ottenute dal frazionamento di mescolanze di plasma di almeno **1000 donatori** per essere sicuri che contengano gli anticorpi contro i microrganismi più diffusi. Sono utilizzate per l'immunizzazione passiva contro morbillo ed epatite A. Non sono utilizzate a scopo terapeutico, ma soltanto nelle persone con documentata immunodeficienza (agammaglobulinemici ed ipogammaglob.)
- **2. Immunoglobuline iperimmuni:** sono ottenute dal plasma di **donatori con elevato tasso anticorpale** verso un preciso germe (guariti da infezione naturale o vaccinati di recente). Le più usate sono contro il morbillo, la parotite, la varicella-zoster, l'epatite B, la rabbia ed il tetano.
- Si somministrano per via i.m., il T/2 è circa 25 giorni e la durata di protezione è circa 1 mese. L'azione protettiva si ha soltanto quando il microrganismo non si trova in fase intracellulare o se la tossina non si è legata ai suoi recettori, sono pertanto inutili a malattia conclamata.

# REAZIONI INDESIDERATE

La somministrazione di IG può essere seguita da reazioni locali o generali:

- **Reazioni locali** si possono avere quando si inoculano grossi volumi per via intramuscolare
- **Reazioni anafilattiche** dopo somministrazione endovena possono aversi in soggetti con ipogammaglobulinemia, specie se con bassi livelli di IgA, per la produzione di anticorpi IgE anti-IgA del prodotto inoculato ripetutamente.
- **Reazioni sistemiche**, consistenti in artralgie, febbre e diarrea, che insorgono dopo alcune ore o qualche giorno, possono presentarsi ogni 500-1000 inoculazioni.

# SIERI IMMUNI ETEROLOGHI

- Vengono preparati immunizzando animali di grossa taglia (cavallo).
- Inoculati per via i.m., raggiungono la massima concentrazione dopo 2-3 giorni.
- La protezione non dura più di 2 settimane.

Il loro uso è sempre più raro (siero antibotulino e antiofidico)

## REAZIONI DA IPERSENSIBILITA' DI TIPO IMMEDIATO:

- **Malattia da siero** : si manifesta in individui che non hanno mai ricevuto precedenti dosi, dopo 7-12 giorni con: orticaria, edemi, dolori articolari, adenopatie, febbre.
- **Shock anafilattico**: si manifesta in individui che hanno già subito precedenti inoculazioni di siero di cavallo, entro pochi minuti - max 2h. Compare dispnea da broncocostrizione, collasso e morte se non si somministra adrenalina.

# **RICERCA, BONIFICA , DENUNCIA**

## **E MISURE CONTUMACIALI**

- **La RICERCA dei portatori viene fatta ad es. tramite l'esame COPROCOLTURALE (ricerca salmonella).**
- **Individuato un “PORTATORE SANO” si passa alla BONIFICA O ALLONTANAMENTO dal lavoro.**
- **DENUNCIA: atto con il quale si informano le autorità sanitarie del verificarsi di una malattia infettiva.**
- **MISURE CONTUMACIALI: provvedimenti rivolti ad impedire la trasmissione dei parassiti dalla sorgente ai sani:**
  - **1. Tramite ISOLAMENTO: separazione del soggetto da tutte le persone escluso il personale assistenziale**
  - **2. Tramite SORVEGLIANZA SANITARIA: obbligo di farsi controllare periodicamente dall'autorità sanitaria.**
  - **3. Tramite ALLONTANAMENTO: da una particolare attività o da una comunità**

# ALCUNI ESEMPI DI MISURE CONTUMACIALI

- **Febbre tifoide:** ( alimentaristi, personale sanitario) => verrà allontanato dal lavoro fino a bonifica
- **Meningite meningococcica:** isolamento fino a 48 ore dopo l'inizio del trattamento antibiotico e per i conviventi sorveglianza sanitaria per 10 gg dall'ultimo contatto
- **Pertosse:** isolamento per 7 gg dall'inizio della terapia antibiotica
- **Varicella:** isolamento per 7 gg dalla prima comparsa dell'eruzione
- **Tubercolosi:** isolamento fino a negativizzazione dell'espettorato + sorveglianza dei contatti in ambito familiare e scolastico fino ad esclusione di eventuali casi secondari

Fine