

# il **m**edicop **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

**La riorganizzazione delle attività  
scientifiche FIMP 2018-2022**

**Un premio alla FIMP per la campagna  
di informazione sui vaccini**

**Malattie rare**

**Violenza assistita**

**Vaccinazione esavalente**

**Tosse e flogosi allergiche  
delle vie aeree**

**Le vitamine B**



in questo numero

**2**  
**2018**



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

## DIRETTORE ESECUTIVO

Paolo Biasci

## DIRETTORE RESPONSABILE

Valdo Flori

## COMITATO DIRETTIVO

Paolo Biasci  
Luigi Nigri  
Antonio D'Avino  
Costantino Gobbi  
Domenico Careddu  
Mattia Doria  
Paolo Felice  
Luciano Basile  
Martino Barretta

## COMITATO DI REDAZIONE

Mario Marranzini  
Michele Fiore  
Valdo Flori  
Adima Lamborghini

## CONTATTI

ilmedicopediatra@fimp.pro

## © COPYRIGHT BY

Federazione Italiana Medici Pediatri  
Via Parigi 11, 00161 Roma

## EDIZIONE

Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1  
56121 Pisa • www.pacinieditore.it

## DIVISIONE PACINI EDITORE MEDICINA

Andrea Tognelli  
Medical Projects and Publishing Director  
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini, Sales Manager  
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato, Junior Sales Manager  
Tel. 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori, Advertising  
and New Media Manager  
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

## REDAZIONE

Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

## GRAFICA E IMPAGINAZIONE

Massimo Arcidiacono  
Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

## STAMPA

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

A.N.E.S.  
ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Accedi all'edizione  
digitale (pdf)

[www.fimp.pro](http://www.fimp.pro)

## editoriale

**1** La riorganizzazione delle attività scientifiche ed etiche della Federazione Italiana Medici Pediatri per il quadriennio 2018-2022  
M. Doria

**5** Un premio alla FIMP per la migliore campagna di informazione sui vaccini  
G. Conforti, G. Vitali Rosati

## attualità

**8** Malattie rare: conoscenza, cambiamento, cura. Le scelte della FIMP  
G. Annicchiarico

**13** Iniziamo a parlare di violenza assistita  
P. Miglioranza

## clinica e management

**17** Vaccinazione esavalente la parola agli esperti  
C. Azzari, E. Bozzola, G. Chiamenti, G. Chirico, S. Esposito, F. Francia, P. Lopalco, A. Orsi, R. Prato, R. Russo, A. Villani, E. Franco

## approfondimenti e notizie

**39** Tosse e flogosi allergiche delle vie aeree  
P. Salari

**43** Le vitamine B: le novità scientifiche che le rendono sempre attuali e meritevoli di attenzione nella ricerca e nell'aggiornamento scientifico  
Intervista a A. Lamborghini e D. Careddu



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 o mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa). Finito di stampare nel mese di luglio 2018 presso le IGP, Pisa.

**Mattia Doria**Segretario Nazionale alle Attività Scientifiche ed Etiche  
mattiadoria@fimp.org

# La riorganizzazione delle attività scientifiche ed etiche della Federazione Italiana Medici Pediatri per il quadriennio 2018-2022

La nostra Federazione costituisce in Italia un modello peculiare di rappresentatività professionale. Essa, infatti, custodisce inalterate e consolidate nel tempo le fondamentali caratteristiche di difesa e promozione sindacale della pediatria di famiglia. Al tempo stesso, però, si propone sia come **associazione professionale**, finalizzata allo sviluppo di attività di tipo culturale e scientifico per la sempre maggiore crescita professionale dei propri associati e per la valorizzazione della propria specificità assistenziale, sia come **soggetto istituzionale** capace di creare e sviluppare la **cultura pediatrica** delle cure primarie.

Nell'ottica di rilanciare e potenziare queste prerogative, la nuova Dirigenza Nazionale ha recentemente approvato all'unanimità la proposta di **riorganizzazione delle attività scientifiche ed etiche** proposta dal nuovo segretario nazionale.

## LE PREMESSE

Nel triennio 2016-2018 il programma delle attività scientifiche è stato sviluppato dal Comitato Scientifico Tecnico Organizzativo (Co.STO) recependo e facendo proprie le indicazioni e le raccomandazioni della Segreteria Nazionale FIMP che ha sviluppato negli ultimi 4 anni una progettualità politico-programmatica finalizzata alla valorizzazione e all'accreditamento istituzionale della specificità professionale della pediatria di famiglia nell'ambito delle cure pediatriche. Tale specificità trova ancora oggi nel **progetto salute-infanzia** e nel **progetto cure primarie** i punti di forza della sua dimensione operativa che ha acquisito sempre maggiore riconoscimento ed apprezzamento da parte del mondo delle istituzioni e della società civile e si è caratterizzato per la sua unicità nel panorama socio-sanitario-assistenziale italiano.

La consapevolezza e il consolidamento di questo **ruolo** hanno permesso di iniziare il superamento di un approccio culturale alla pediatria delle cure primarie caratterizzato da un'accademica suddivisione dell'attività suddivisa in competenze sub-specialistiche per organi e apparati e di sviluppare e potenziare, invece, una specificità professionale legata alla presa in carico a tutto tondo del bambino e della sua famiglia dalla nascita all'adolescenza riconoscendo nel **rapporto fiduciario** con la famiglia e nell'**osservazione longitudinale** del bambino i punti di forza della sua attività.

## LA RIORGANIZZAZIONE

Su tali presupposti la nuova Segreteria Nazionale alle Attività Scientifiche ed Etiche lavorerà nel quadriennio 2018-2022 con l'obiettivo di proseguire nell'importante transizione delle attività scientifiche da un'impostazione parcellizzata in "scuole e reti specialistiche" ad una nuova e più moderna suddivisione per **aree tematiche** che rispondano in modo più attento a come è strutturata la pediatria di famiglia italiana e alle sue reali esigenze di crescita professionale.

Ci si impegnerà a sviluppare le attività in modo tale che esse rispondano sempre di più sia a criteri di **priorità** ed **eticità** professionale sia a esigenze di **praticabilità** e **sostenibilità** operativa traducendosi in percorsi di sviluppo professionale continuo che possano trovare nella **formazione** del pediatra di famiglia italiano e nella **ricerca** clinico-epidemiologica i due principali strumenti di traduzione della strategia politica della FIMP.

Per ottimizzare il coordinamento delle attività scientifiche è stata istituita una **Segreteria Scientifica** che avrà il compito di supportare il Segretario Nazionale nelle attività di supervisione e coordinamento delle attività scientifiche sviluppate dalla FIMP. I componenti della segreteria scientifica per il quadriennio 2018-2022 sono i colleghi: *Teresa Cazzato, Antonino Gulino, Adima Lamborghini, Valter Spanevello, Porfirio Toscano*. Il **Comitato Scientifico Tecnico Organizzativo**, che avrà il compito specifico di sviluppare le progettualità connesse alla realizzazione dell'annuale Congresso Nazionale Scientifico, sarà composto dai colleghi della Segreteria Scientifica e, su convocazione del Segretario Nazionale ASE, dai Referenti delle Aree Tematiche e dei Gruppi di studio che di volta in volta verranno ritenuti necessari.

## GLI OBIETTIVI

Le attività che la Segreteria Scientifica andrà a sviluppare nel quadriennio 2018-2022, in coerenza con le direttive strategiche della Segreteria Nazionale FIMP, si proporranno l'obiettivo generale di limitare le iniziative finalizzate allo sviluppo di isolate competenze specialistiche di pochi pediatri di famiglia

proiettandosi, invece, alla qualifica delle **competenze specifiche** di tutta la pediatria di famiglia italiana attraverso lo sviluppo di progettualità coerenti con i **compiti professionali** ad essa attribuiti dall'attuale contesto normativo.

## LA NUOVA STRUTTURA DELLE ATTIVITÀ SCIENTIFICHE

Gli ambiti nei quali la FIMP ritiene strategico sviluppare il proprio impegno culturale, scientifico ed etico sono organizzati per **aree tematiche** e **gruppi di studio** o **di progetto** e valorizzano ciò che attualmente è attivo a livello nazionale.

Si tratta di un'organizzazione "aperta": ovvero, essa potrà essere integrata da nuove aree tematiche e nuovi gruppi di studio che l'esperienza operosa e la vivacità propositiva delle diverse realtà locali (regionali e/o provinciali) porterà all'attenzione di questa Segreteria.

Ogni area tematica e ogni gruppo di studio è coordinato da un **referente**. I gruppi di studio per i quali non è indicato un referente verranno coordinati dal referente di area.

L'attuale organizzazione è così composta:

- Area tematica SALUTE INFANZIA/ ADOLESCENZA - Mattia Doria
  - Gruppi di studio
    - Primi 1000 giorni
    - Progetto 0-2
    - Disturbi del Neurosviluppo
    - Sonno (progetto Buonanotte) - Emanuela Malorgio
    - Sorveglianza audiologica - Giovanni Lenzi
    - Abuso-maltrattamento - Paola Miglioranzi
- Area tematica BUONE PRATICHE CLINICHE - Mattia Doria
  - Gruppi di studio
    - Uso giudizioso degli antibiotici
    - Choosing wisely
    - Dermatologia - Giuseppe Ruggiero
    - Medicine Complementari e Alternative (CAM) - Domenico Careddu
    - Gestione del rischio clinico - Luciano Basile

- Area tematica ALIMENTAZIONE e NUTRIZIONE  
- Ruggiero Piazzolla  
Gruppi di studio
  - Allattamento - Teresa Cazzato
  - Obesità infantile - Adima Lamborghini
- Area tematica ETICO-SOCIALE - Milena Lo Giudice  
Gruppi di studio
  - Bambino migrante
  - Malattie rare - Giuseppina Annicchiarico
- Area tematica AMBIENTE e SALUTE - Graziella Sapia
- Area tematica VACCINI E VACCINAZIONI - Giorgio Conforti

Il **referente di area** ha la responsabilità di coordinare i gruppi di studio che afferiscono alla propria area e si coordina con il Segretario Nazionale alla Attività Scientifiche ed Etiche per l'identificazione, la definizione e l'avvio di attività e progetti.

I **referenti dei gruppi di studio** si coordinano con il referente di area per lo sviluppo delle attività e dei progetti.

Il referente di area o di gruppo di studio è affiancato da un gruppo ristretto di 3 **collaboratori** ciascuno.

Qualora necessario, nello sviluppo di specifiche attività e/o progetti, il referente di area o di gruppo di studio potrà avvalersi, in accordo con il Segretario Nazionale, di **altri** collaboratori e/o consulenti secondo le necessità che di volta in volta si dovessero presentare.

Tutti i referenti presenteranno un progetto di lavoro biennale che sarà poi oggetto di verifica e valutazione. Gli incarichi sono attribuiti per 2 anni e potranno essere rinnovati.

Il 20 giugno scorso si è tenuta a Roma la prima riunione programmatica di tutti i referenti nazionali di area e gruppi di studio FIMP.

## IL RAPPORTO CON LE ISTITUZIONI

In questi primi mesi di attività la Segreteria Nazionale alle attività scientifiche ed etiche ha fin da subito intrapreso un percorso di **consolidamento dei rapporti** con le istituzioni scientifiche del nostro Paese.

Siamo convinti, infatti, che la FIMP necessiti di un sempre maggiore **accreditamento istituzionale** per vedersi confermare nel ruolo di rappresentatività della pediatria delle cure primarie anche nell'ambito scientifico che le è proprio.

Per tale motivo e in quest'ottica stiamo perseguendo una strategia, già intrapresa con la presidenza Chiamenti, di **partnership con l'Istituto Superiore di Sanità** quale istituzione scientifica più autorevole in ambito sanitario in Italia.

A tale proposito è stato significativo l'incontro del 23 aprile scorso tra il presidente Biasci, il sottoscritto e il presidente dell'ISS **Gualtiero Ricciardi**. Durante il colloquio, al quale era presente anche la dr.ssa **Maria Luisa Scattoni** (con la quale stiamo già collaborando sui Disturbi del Neurosviluppo), sono state presentate le principali attività scientifiche nelle quali attualmente la FIMP è impegnata.

Il prof. Ricciardi ha molto apprezzato quanto presentato ed ha proposto la sottoscrizione di un **accordo di collaborazione formale** tra ISS e FIMP.

Tale accordo è stato dapprima sottoposto alla valutazione del Comitato Scientifico dell'ISS, che lo ha approvato, ed ha poi trovato l'approvazione definitiva nella seduta del 25/05/2018 del CdA dell'ISS stesso e, quindi, è ora operativo.

I punti oggetto dell'accordo sono rappresentati da un **protocollo d'intesa per il progetto di riconoscimento precoce dei Disturbi del Neurosviluppo (DNS)** e da un **progetto di implementazione di questionari/strumenti idonei ad approfondire l'impatto dei fattori ambientali sulla salute di bambini e adolescenti**.

Con l'ISS sono in corso, inoltre, altre attività di raccordo: con il Dipartimento Ambiente e Salute coordinato dalla dr.ssa Eugenia Dogliotti e con la Segreteria del Presidente per il costituendo Tavolo di confronto per la revisione della letteratura scientifica e delle evidenze disponibili in tema di omeopatia.

## GLI STRUMENTI

Le attività scientifiche ed etiche della nostra Federazione hanno bisogno di visibilità.

Una visibilità che deve necessariamente partire dal nostro interno: non è infrequente, infatti, venire a co-

noscenza di iniziative molto pregevoli, realizzate in specifici ambiti provinciali o aziendali, di cui, però, buona parte della comunità dei pediatri di famiglia italiani non è a conoscenza.

Abbiamo deciso, pertanto, di rendere la nostra rivista **Il Medico Pediatra** più funzionale a questi obiettivi utilizzandola come strumento attraverso il quale dare visibilità alle diverse attività e ai numerosi progetti che vengono sviluppati all'interno della nostra Federazione sia a livello nazionale che a livello regionale e provinciale. Tutti i pediatri di famiglia italiani che desiderino raccontare esperienze e presentare iniziative o progetti scientifico-culturali troveranno sempre spazio disponibile scrivendo a me ([mattiodoria@fimp.pro](mailto:mattiodoria@fimp.pro)) o a Valdo Flori ([valdoflori@fimp.pro](mailto:valdoflori@fimp.pro)).

Parallelamente abbiamo in programma di sviluppare uno strumento più agile di comunicazione rappresentato da una **Newsletter Scientifica FIMP** che avrà l'obiettivo di presentare a tutti i colleghi le suggestioni e le novità scientifiche relative alle aree di interesse della Pediatria di Famiglia.

Tutte le attività potranno essere, inoltre, efficacemente sviluppate attraverso un potenziamento dell'utilizzo dei moderni strumenti informatici web-based che

troveranno realizzazione e risiederanno come tools native all'interno del nostro portale [www.fimp.pro](http://www.fimp.pro).

## UN NUOVO LOGO

Un nuovo logo identificherà le attività scientifiche di FIMP a simboleggiare quella **piramide della cultura e delle conoscenze** che come pediatria di famiglia contribuiamo a costruire nel panorama scientifico della pediatria italiana per la sempre maggiore attenzione ai bambini che assistiamo e alle loro famiglie.



Con queste nuove progettualità e con questo nuovo slancio ci mettiamo al servizio della pediatria di famiglia italiana e della pediatria tutta nell'ottica di condividere le peculiarità culturali e scientifiche tipiche della nostra categoria per la sempre maggiore crescita professionale e umana di ciascuno e la promozione della salute e del benessere dei bambini che assistiamo e delle loro famiglie.

# Un premio alla FIMP per la migliore campagna di informazione sui vaccini

Giorgio Conforti<sup>1</sup>, Giovanni Vitali Rosati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatra di famiglia, Genova; <sup>2</sup> Pediatra di famiglia, Firenze

Andare a Milano in fine estate per un convegno "atipico" lasciando la smagliante riviera ligure zigzagando fra l'ambulatorio e un paio di migliaia di assistiti (il mio associato era in ferie) può non essere, diciamo, entusiasmante ma le "spinte" erano molteplici.

Un dovere istituzionale (ho "voluto" la bicicletta ora mi tocca pedalare), una chiamata del Presidente (difficile nicchiare), un dovuto rispetto a chi ha lavorato alla riuscita del sito [www.progettobfree.it](http://www.progettobfree.it), in particolare all'amico (tanto amico quanto difficile stargli dietro) Giovanni Vitali Rosati, impossibilitato a essere presente, ma anche ai tecnici della Web Agency e a Andrea Stefanato in primis, infine un diplomatico "presente" a una ditta (la Sanofi) che supportava l'iniziativa cui hanno aderito altre società scientifiche attive in ambito vaccinale. Ma più che altro la curiosità di fare da esperto a un tavolo di entusiasti, concentrati, speranzosi, fiduciosi giovani laureati in informatica, comunicazione, grafica pubblicitaria, architettura che in circa 50 si erano iscritti a un Hackathon, concorso per idee su temi vaccinali.

Dieci tavoli di lavoro, 6 ore per preparare un elaborato da presentare in 2 minuti la mattina dopo a una giuria composta da esperti della comunicazione.





Si vinceva un master presso un noto centro danese di comunicazione grafica.

Accanto e parallelamente a tale attività si svolgeva un "contes" fra i 10 siti medici su temi vaccinali in ambito nazionale, selezionati fra 53 in tutta Italia e, con motivata soddisfazione, FIMP con il Progetto BFree era fra i finalisti.

Quindi "gara" fra giovani promesse della comunicazione e parallela "gara" fra giovani e meno giovani dottori sfidati dal contestato e talora irresponsabile dr. Google per vedere chi meglio avesse in questi anni informato gli utenti e raddrizzato una disinformazione fino a poco tempo fa in testa in tutti i motori di ricerca cliccando alla parola "vaccini".

Dieci finalisti, anche qua 2 minuti a testa per convincere la giuria (igienisti universitari e del territorio, ricercatori, pediatri ospedalieri e non, ma anche giornalisti e divulgatori) che "il tuo fustino lavava più bianco degli altri".

La disfida era un po' imbarazzante, intanto stuoli di specializzandi erano stati reclutati da colleghi ospedalieri e universitari per progetti mirati alle vaccinazioni a categorie specifiche, vaccinazioni anche in ambito scolastico, Toolkit per popolazioni, campagne vaccinali in periodo influenzale e così via.

Molto entusiasmo, molta scienza, molta finalizzazione, molte istituzioni (anche risorse istituzionali...). Mi sentivo un po' come un vaso di coccio, io e il mio amico Giovanni che riempiamo il sito BFree con editoriali settimanali anche su temi vaccinali ma non solo fidando che ai nostri genitori, e per nostri intendo i genitori di tutti i pdf, interessi la prevenzione dei danni della salute globalmente intesa perché questa è la nostra mission, fare prevenzione a 360 gradi e su questa, come sulla scelta basata sul rapporto di fiducia, far comprendere messaggi sui vaccini come sulla prevenzione degli incidenti, sulla corretta alimentazione come su altri

stili di vita, del resto cosa che tutti facciamo tutti i giorni di ambulatorio.

Certo poi si doveva io e Giovanni stare sul pezzo, cioè leggere quotidianamente quanto l'attualità specie Vaccinale offriva all'opinione pubblica, mediarla con le nozioni scientifiche che fin dai tempi del grande prof. Bartolozzi ci siamo sorbettati e offrirle in forme tanto comprensibili quanto accattivanti sfuggendo il vizio della bufala o della cattiva notizia che fa sempre scalpore o dell'enfantizzazione cercando sempre un ottimismo oggi tanto raro quanto però, se ben fatto, contagiante. Così mi sono inventato un "Conforti ... amoci" con cui inizio i miei editoriali a cui Giovanni non ha potuto che replicare con un intonato "Vitali ... zziamacoci" e ci siamo tanto calati nella parte che a Milano ho chiuso i miei 2 minuti di invito al voto minacciando la giuria che se non ci avesse votato non avrebbero più potuto essere né Confortati né Vitalizzati e che i visitatori del sito (migliaia) non avrebbero più potuto trovare, fra le altre cose ovviamente, nella rubrica "un pediatra alla tastiera" le risposte rapide ai loro dubbi poi riversati nel sito a vantaggio, si spera, di tanti.

Scornato dalla constatazione di come passano alla svelta 2 minuti e di quante altre cose avrei voluto e dovuto dire, son tornato al mio scranno armeggiando sul cellulare per rispondere a quei 2000 e fischia assistiti potenzialmente in attesa di appuntamento al pomeriggio, pensando a De Coubertain.

Passano i minuti, votano per i giovani pubblicitari, il mio tavolo non vince, tanto lo sapevo che aveva ragione mia nonna quando diceva "chi si loda si imbroda".

Ma arriva Paolo con aria di chi ha appena pescato una grossa cernia sui fondali davanti a Livorno, "abbiamo vinto".... Lancio uno sguardo al manipolo (nutrito, ma loro quando lav .... son sempre acido quando sudo) degli igienisti ... possibile ? lo smant-

to al computer alle sei del mattino, fidando sul sonno di mia moglie, pena impropri, Giovanni lo fa quasi di professione, come fa a avere 1000 assistiti, vaccinare, andare a caccia e a pesca, fare formazione, sfornare video a raffica ... boh ... mentre invece i tanti "vaccinarSi" regionali ... "The winner is ... FIMP!". Guardo Paolo che ritira la targa, fiero, giustamente fiero. Io avrei voluto dire "ciao Mamma" dal palco, come i vincitori del giro d'Italia di decenni fa, ora troppo istruiti per interessarmi alle loro eventuali commozioni: avrei anche voluto dire che dr. Google almeno un favore ce l'ha fatto.

Ci ha fatto il favore di metterci, noi medici, in ascolto di più, certo in un modo inusuale, un po' demagogico e pretestuoso, ma in ascolto dei dubbi, paure, ma anche delle arroganze e aggressività della gente. Ma sempre un ascolto, del resto non puoi rispondere se non ascolti e di questo da sempre, anche prima di dr Google, eravamo carenti, noi medici, io ho imparato da ascoltare di più, ne avevo bisogno.

Questo avrei voluto dire, dal palco.

E se poi i genitori che scrivono a BFree e al "pediatra alla tastiera" appaiano nel ringraziare della risposta anche più gentili di quelli veri, che ci volete fare, caro Conforti e caro Vitali, mica tutti siamo perfetti.

Nemmeno De Coubertain lo era, vincere è sempre meglio che solo partecipare.

Altrimenti che si partecipa a fare? Quando poi non è la prima volta fa ancor più piacere perché l'app MyPed di FIMP, che speriamo tutti vi siate scaricati e detto di farlo ai vostri pazienti, nel 2016 era arrivata al secondo posto ai Pharma Digital Award fra decine di progetti di comunicazione scelti per la medicina del territorio. Insomma invecchiando si può perdere il pelo ma non il vizio di venir riconosciuti per il lavoro che si fa a vantaggio della tutela della salute dei nostri bambini.

Giuseppina Annicchiarico

Referente FIMP Gruppo di Studio Malattie Rare

# Malattie rare: conoscenza, cambiamento, cura Le scelte della FIMP

*Le reti non esistono se le persone non comunicano*

Con l'insediamento della nuova Segreteria Scientifica FIMP, la Federazione mette in campo le proprie risorse culturali a sostegno dei bambini con malattie rare.

Se vogliamo veramente curare i bambini più fragili dobbiamo mettere in campo una sinergia multidimensionale in cui il pediatra di famiglia, che è espressione della visione sancita dalla costituzione italiana alla cura di tutti, ha un ruolo determinante. FIMP può e deve assumere il ruolo di collettore delle competenze rimanendo sempre accanto alla famiglia poiché il pediatra di famiglia è il primo professionista ad intercettare il bisogno di salute del bambino malato. Il pediatra di famiglia ha la possibilità di assumere al suo ruolo quanto previsto dal piano Nazionale malattie rare 2013-2016 che per la prima volta in questo ambito dichiara che la cura ed il percorso assistenziale a favore di questi malati deve garantire le risposte ad ogni tipologia di bisogno assistenziale, ivi compresi gli aspetti del trattamento dei sintomi, ma anche della riabilitazione intensiva ed estensiva, dell'inserimento sociale (scuola e lavoro), delle cure palliative e dell'assistenza domiciliare integrata. La capillarità dell'assistenza pediatrica consente alla famiglia di avere un interlocutore immediato del Sistema Sanitario pubblico italiano.

Al pediatra di famiglia spetta la gestione di due momenti importanti nella vita del bambino con malattia rara: la **fase del sospetto** (tante volte la diagnosi rimane sconosciuta) e la **fase di ritorno a casa**. In entrambe le fasi il pediatra deve interloquire con le reti di assistenza pubblica. Nella prima fase con le reti degli ospedali che sono stati individuati ed accreditati dalla regione in cui sono allocati ad essere centri di competenza per le malattie rare/ gruppi di malattie rare. Quando il bambino torna a casa il pediatra deve esercitare il ruolo di collettore dei servizi che vengono chiamati in causa nell'assistenza. Il piano terapeutico prodotto dall'ospedale di riferimento regionale extraregionale deve essere tradotto in assistenza reale.

Un nuovo scenario si sta aprendo ed è determinato dall'immissione di farmaci ad alto costo per alcune di queste malattie: il pediatra di famiglia sarà chiamato a concorrere al monitoraggio dell'efficacia della nuova terapia.

## MALATTIE RARE, DI CHE SI TRATTA?

"Malattie Rare" è una delle priorità di Sanità pubblica del millennio in corso.

Quando si parla di malattie rare (MR) lo scenario che si apre è di respiro europeo ed internazionale. Alla fine degli anni '90 la Comunità Europea (UE) ha definito malattia rara **ogni patologia che colpisca meno di 5 persone su 10.000 abitanti**, ed ha emanato una serie

di raccomandazioni che hanno poi determinato a cascata vari provvedimenti legislativi nei diversi ambiti nazionali.

In Italia, il Decreto Ministeriale 279 del 2001 ha definito 47 macro-gruppi di diagnosi per le MR (ad esempio: malattie infettive e parassitarie; malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari; tumori; ecc.) comprendenti un elenco di 284 malattie che, "esplose" nelle diverse forme (ad esempio: neurofibromatosi tipo I, neurofibromatosi tipo II), diventano circa 5.000 MR.

**Orphanet**, l'organismo scientifico istituito dall'UE e dedicato alle MR e ai farmaci orfani, censisce a sua volta nel proprio portale *internet* circa 8.000 MR; e le accompagna con il significativo motto: *"le malattie rare sono rare, ma le persone affette sono tante"* ...

Con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) sui nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) del 12 gennaio 2017, l'Italia ha introdotto **140 circa nuovi codici di malattia** a ciascuno dei quali afferiscono più malattie. Grazie alla organizzazione dell'elenco secondo una struttura ad albero fatta di Dimensioni, Gruppi e Sottogruppi all'interno dei quali sono citati solo degli esempi, il nuovo elenco ha riorganizzato le afferenze delle malattie alle differenti **Dimensioni** sulla base delle novità scientifiche ed ha consentito di aggregare circa **2.000 entità nosologiche** in più. La narrativa del DPCM lega le malattie incluse nei sottogruppi all'elenco Orphanet e molti malati hanno visto finalmente riconosciuto il diritto alla cura.

In **"MonitoRare"**, terzo rapporto sulla condizione delle persone con MR in Italia realizzato ad agosto 2017 da UNIAMO, la Federazione Italiana che collega circa 110 Associazioni d'utenza per le MR, si stima la presenza di un numero di persone che può ragionevolmente collocarsi tra 370.000 e 860.000 affette da MR in Italia, con una **prevalenza** tra lo 0,61% e l'1,45%. Su questo aspetto sarà interessante vedere nel medio-breve termine gli effetti dell'integrazione

delle nuove malattie nell'elenco allegato al DPCM nuovi LEA. Lo stesso Rapporto attribuisce una spesa annua per le famiglie di circa 2.500 euro, e una loro maggiore difficoltà ad arrivare a fine mese (il 58% verso il 42% delle famiglie della popolazione generale) per assistere le persone con maggiore gravità, senza contare le ricadute psicologiche e sui progetti di vita di familiari e *caregiver*.

### CHI SONO GLI ESPERTI DI MALATTIE RARE, COME RAGGIUNGERLI?

Le **Regioni** hanno censito e individuato, attraverso i propri rispettivi coordinamenti regionali malattie rare, gli **ospedali competenti** di malattia rara; hanno anche istituito **Registri regionali** MR che, oltre a censire gli ammalati, hanno consentito il monitoraggio della capacità di cura degli ospedali accreditati. In risposta alle raccomandazioni europee, i centri di malattie rare vengono identificati negli ospedali in cui si concentrano diagnosi e cura. È competente chi vede più malati. È centro chi ha esperienza di cura col maggior numero di pazienti in carico.

È stata una operazione di censimento molto impegnativa che però oggi consente di orientarsi in un mondo fortemente complesso.

Questo anche grazie al fatto che le regioni hanno superato i loro ideali confini geografici e politici e hanno condiviso programmi e azioni.

I registri regionali hanno alimentato ed alimentano il Registro Nazionale malattie rare. Il **Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)**, presso l'Istituto Superiore di Sanità, è diventato collettore di informazioni omogenee derivanti da tutto il territorio nazionale, possibile solo in un Sistema Sanitario universalistico come quello italiano. **Sul sito del CNMR è possibile, regione per regione, ottenere l'elenco dei centri malattie rare che insistono in un determinato territorio, patologia per patologia o gruppo di malattia.**

Le regioni hanno istituito dei propri Help line. In pochi anni, superata la fase della progettualità iniziale, l'Italia

si avvia alla definitiva organizzazione, Rete Nazionale e Reti Regionali, di questo ambito di salute pubblica. Il centro di cura ospedaliero per malattie rare viene definito **Presidio di Rete Nazionale** malattie rare (PRN). Ogni centro è di riferimento per un determinato gruppo di malattia, produce il certificato di diagnosi che genera, presso il Distretto Socio Sanitario competente, il **certificato di esenzione** di malattia rara e i diritti esigibili.

Solo i PRN di tutto il territorio nazionale possono produrre il piano diagnostico terapeutico assistenziale individualizzato e questo ha valore nella Regione di residenza del paziente. I nuovi LEA ambiscono al superamento delle differenze tra Regioni per cui solo le Regioni in sostanziale equilibrio economico possono, a differenza di quelle in Piano di Rientro, garantire con fondi propri tutto ciò che è extra LEA.

Quello imposto dalla normativa italiana non è un iter burocratico, ma nasce dalla volontà di tutela del malato raro a garanzia di appropriatezza diagnostica e prescrittiva. Il malato deve essere curato da chi ha maggiore esperienza scientifica ed ha curato più pazienti. La **"Community delle MR"**, grazie ad un progetto di UNIAMO, ha riunito esperti del Ministero, dell'ISS, delle Regioni, delle società scientifiche, dei pediatri e medici di famiglia ed ha definito la "qualità" dei centri di MR.

## **CHE RUOLO HA L'ORGANIZZAZIONE REGIONALE E TERRITORIALE DEL SISTEMA SANITARIO PUBBLICO E I PEDIATRI DI FAMIGLIA?**

Alla fine degli anni '90 ad occuparsi di malattie rare in realtà erano i **genetisti**, molte volte genetisti di laboratorio qualche volta genetisti clinici. Col tempo si è compresa l'opportunità di andare oltre la genetica e la terapia genica, all'epoca vista come unica chance nella cura degli ammalati. La consapevolezza crescente delle **necessità assistenziali** dei malati nelle more di una possibile e definitiva terapia ha indotto le organizzazioni di sanità pubblica alla definizione di

strategie che hanno come obiettivo la **facilitazione** dei percorsi terapeutici ed assistenziali. Il malato di MR e la sua famiglia godono di esenzione di partecipazione al costo per tutte le prestazioni che portano alla diagnosi. Il Piano Nazionale MR 2013/2016 esprime in tutte le sue parti la visione più moderna alla **cura interdisciplinare e multidimensionale** di questi bambini e queste persone, all'attenzione alla famiglia e all'integrazione socio sanitaria.

Si sta lavorando affinché il Piano Terapeutico prodotto da un ospedale PRN dislocato in qualsiasi parte d'Italia possa tradursi nel territorio in assistenza reale. Di rimando il territorio deve allestire i sistemi di allerta, di monitoraggio e di risposta ai bisogni/complicanze comuni trasversali per le malattie rare ad alta complessità assistenziale. Superate le traversie legate all'accertamento diagnostico, questi sono bambini che, affetti dalle sindromi più svariate, con gli anni possono manifestare epilessia, scoliosi, dispnea, polmoniti ab ingestis, displasia dell'anca, contratture muscolari, ritardi cognitivi e disturbi della relazione, spettro autistico. Macchina della tosse, disfagisti, logopedisti, riabilitazione respiratoria, riabilitazione fisica generale e specifica per la malattia, riabilitazione neuropsichiatrica sono opportunità di cura che devono essere disponibili nel territorio. Ai pediatri di famiglia per primi viene chiesto se vaccinare o meno, se mettere la PEG e quando, etc.

Il pediatra di famiglia può e deve essere **punto di snodo** della relazione tra l'ospedale PRN e organizzazioni regionali/territoriali offrendo una sorta di tutoraggio alla famiglia.

### **In che misura i bambini sono colpiti da malattie rare?**

Contrariamente a quanto si pensava fino a non molto tempo fa la nascita di registri regionali ha consentito di quantificare la percentuale di bambini che sono affetti da queste malattie.

I vari rapporti pubblicati evidenziano una percentuale pari a circa il 20%. Sono aumentati i giovani adulti affetti da queste malattie e gli esperti ritengono che

questo sia dovuto alle migliori cure offerte in ambito pediatrico negli ultimi decenni motivo. Si è creata un'emergenza dal punto di vista delle organizzazioni sanitarie: i pediatri continuano a curare gli adulti e qualche volta anche gli anziani.

In Puglia abbiamo calcolato che ogni pediatra di famiglia abbia tra i suoi assistiti abbia dai 4 ai 7 bambini con malattia rara ad alta complessità assistenziale. Da un questionario distribuito qualche anno fa alle famiglie è emerso il **rapporto fiduciario** che le stesse hanno con i pediatri di famiglia in Puglia.

### COME REPERIRE INFORMAZIONI?

Nonostante la pluralità di fonti di informazione (il sito *Orphanet*, passato dal 2012 al 2014 da 4,4 a 5,4 milioni di utenti, il Telefono Verde MR dell'ISS, che ha circa 2.000 contatti all'anno, il numero verde del Registro Veneto ed altri) il reperimento delle notizie utili per la persona con MR rimane una criticità; ed anche la formazione medica ha ampi spazi di miglioramento, se si considera che nel 2016 i corsi ECM sulle MR sono stati 42 in tutta Italia, e che il ritardo diagnostico stimato è pari a 6 anni e mezzo. Il tema delle MR non è ancora entrato in maniera strutturale nei percorsi formativi di base e specialistici. Anche per questo si evidenzia una consistente difficoltà, soprattutto da parte di Pediatri e Medici di Famiglia, primo punto di contatto del paziente con il SSN/SSR.

### LA FORMAZIONE AI PEDIATRI DI FAMIGLIA?

La formazione nell'ultimo decennio si è intensificata, i pediatri sono spesso destinatari di eventi dedicati alle malattie rare e sempre più spesso i pediatri esprimono il sospetto di diagnosi.

Con la consapevolezza della difficoltà a formare i pediatri su tutte le malattie censite da *Orphanet*, chi si occupa di formazione in questo ambito si sta orientando verso la **formazione sui bisogni** comuni di queste malattie. In Puglia ci stiamo orientando per la formazione che tenga in considerazione la

presenza di cluster di malati all'interno delle varie aree geografiche. Abbiamo avviato una sperimentazione: mettiamo in contatto il pediatra dell'adolescente affetto da una determinata malattia rara, e quindi esperto, col pediatra di un neonato o di un bambino più piccolo nel momento in cui viene fatta la diagnosi della stessa malattia.

Il 5 giugno 2018 la **FIMP** ha avviato un **gruppo di studio dedicato alle malattie rare** all'interno dell'Area tematica "Etico-Sociale". Si aprono scenari importanti.

### COME SI COLLOCA L'ITALIA NELLO SCENARIO EUROPEO?

La visione universalistica del nostro sistema, la presenza di una pediatria di famiglia diffusa su tutto il territorio nazionale hanno consentito la nascita di un'organizzazione che, pur recente, è la migliore in Europa. Chiara è l'evidenza espressa anche da parte dei media.

La presenza in ogni regione di un coordinamento malattie rare e la nascita dei registri regionali ha dato la possibilità al tavolo nazionale di coordinamento **ERN (European Reference Network)**, costituito da Ministero della Salute, ISS e Regioni, di valutare gli ospedali italiani sulla base di dati reali e misurabili provenienti in maniera omogenea da tutto il territorio nazionale. Questo è stato elemento di grande qualità e garanzia per l'ingresso dei centri italiani nella rete di assistenza Europea per le MR.

Il sistema sanitario universalistico italiano ha anche favorito l'avvio in tutte le regioni, fatta qualche eccezione, dello **screening neonatale allargato**.

Tutto questo in coerenza con quanto affermato su "The Lancet" del 23 maggio ultimo scorso, in cui si afferma che l'Italia è al nono posto nella graduatoria in termini di performance dei sistemi sanitari nel mondo. Non è posto che diventa il primo in Europa se si considera la popolazione complessiva dei paesi europei che lo precedono in classifica.

## LA DIFFERENZA QUANDO ALLA GUIDA DI UN COORDINAMENTO REGIONALE MALATTIE RARE È UN PEDIATRA DI FAMIGLIA

Se alla guida di un coordinamento regionale malattie rare è un pediatra di famiglia, la differenza sta nella **visione olistica**, sta nella consapevolezza che il pediatra di famiglia ha del punto di vista del bambino e della sua famiglia e della comunità che gli sta intorno. Spesso il pediatra conosce la scuola che il piccolo frequenta, i datori di lavoro dei genitori, la chiesa, la parrocchia, la palestra che potrebbe accoglierlo comunque. Il pediatra di famiglia conosce bene anche la filiera dell'assistenza territoriale, conosce bene l'ospedale del territorio a cui il bambino deve rivolgersi nelle acuzie, gli operatori, gli infermieri, gli Operatori Socio Sanitari (OSS) dell'assistenza domiciliare e non è poco se si considera che spesso l'ospedale PRN che ha in carico il bambino può essere lontano anche svariate centinaia di chilometri.

In tema di malattie rare la Puglia ha messo a punto un modello di socializzazione delle competenze sostanziando le attività sulla comunicazione con i portatori di interesse. Nel **coordinamento regionale malattie rare** (CoReMaR) oltre che i rappresentanti delle Università, degli ospedali, dei medici di famiglia, dei farmacisti e dei genetisti, ci sono i rappresentanti dei pazienti. Un'organizzazione che ha determinato il raggiungimento di obiettivi importanti. La nascita di un sistema informativo MR sostanziato dall'alleanza con altre otto regioni (che utilizzano lo stesso sistema operativo e che condividono la medesima visione di gestione dell'assistenza avviata in Veneto alla fine degli anni '90), che oggi conta 18000 pazienti e supporta un modello organizzativo assistenziale che mette in contatto l'ospedale con il Distretto Socio Sanitario: "le reti funzionano se i soggetti si parlano, comunicano". Nelle ASL sono nati e si stanno sviluppando i **centri territoriali malattie rare** (CTMR) che sono catalizzatori dei percorsi di cura all'interno dei territori. Obiettivo è la promozione di percorsi di cura facilitati.

In una regione che non è ancora in equilibrio finanziario e che risente ancora della migrazione fuori regione, di cui oggi abbiamo tutti i dati, il sistema si è organizzato non per guarire, ma per **accompagnare i pazienti** in un percorso insieme sanitario e sociale.

Sociale e sanitario insieme sono il futuro.

Nell'ambito delle malattie rare i medici hanno accettato la collaborazione con le associazioni, con i pazienti e con le loro famiglie: momenti di incontro e di scontro per la costruzione di percorsi diagnostici terapeutici assistenziali reali (PDTA).

Un attività, quella del CoReMaR, che ha aumentato la consapevolezza delle necessità di cura dei bambini e delle persone con MR all'interno della società nella sua interezza, guidando e favorendo la nascita della rete regionale di 21 Associazioni di Malattie Rare, A. Ma. Re Puglia.

Azione strategica è stata la firma del Patto d'Intesa per la ricerca e la cura dei bambini e delle persone con MR firmato da Regione, Uniamo, Rettori dell'Università pugliesi, FIMP e FIMG, che ha sancito un'alleanza multidisciplinare e multidimensionale solida.

### SITOGRAFIA

<http://malattierare.regione.veneto.it/>

[http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/expert\\_group\\_en](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_en)  
[www.ema.europa.eu/ema](http://www.ema.europa.eu/ema)

[www.iss.it/cnmr/](http://www.iss.it/cnmr/)

[www.sanita.puglia.it/web/ares/coordinamento-malattie-rare](http://www.sanita.puglia.it/web/ares/coordinamento-malattie-rare)

[www.salute.gov.it/portale/home.html](http://www.salute.gov.it/portale/home.html)

[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

[www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

[www.uniamo.org](http://www.uniamo.org)

[www.orphanet-italia.it/national/ITHT/index/homepage](http://www.orphanet-italia.it/national/ITHT/index/homepage)

[www.telethon.it](http://www.telethon.it)

[www.fondazione-serono.org](http://www.fondazione-serono.org)

<http://malattierare.marionegri.it>

[www.osservatoriomalattierare.it](http://www.osservatoriomalattierare.it)

Paola Miglioranzi

Pediatra di famiglia, Verona

# Iniziamo a parlare di violenza assistita

*Se una società vuole veramente proteggere i suoi bambini, deve cominciare con l'occuparsi dei genitori*

John Bowlby

Dove c'è una mamma in sofferenza c'è un bambino in sofferenza. L'ho sentito dire da un collega ben più esperto di me sul tema, e mi ha colpito perché è una situazione a cui non pensiamo spesso. Ogni giorno vengono riportate dai giornali nuove segnalazioni di femminicidi. Gestì di follia in cui i bambini sono spesso coinvolti. Prima del gesto estremo c'è sicuramente una storia di violenza psicologica e fisica in quella famiglia. Secondo i più recenti dati ISTAT, risalenti al 2015, nell'età compresa tra i 16 e i 70 anni il 35% delle donne (6 milioni 788mila) ha subito nella vita qualche forma di violenza fisica o sessuale (non viene considerata la violenza psicologica!) Il 62,5% dei figli ha assistito alla violenza domestica, e nel 25% dei casi i figli sono stati anche coinvolti.

Il lavoro italiano più recente che riguarda la violenza di cui sono vittima i bambini è stato pubblicato nel 2015 dal Garante dell'Infanzia con Cismai e Terre des Hommes e la collaborazione di alcuni comuni italiani in cui sono stati censiti i minori in carico ai Servizi Sociali e ne sono state fotografate le caratteristiche. I minorenni seguiti nel nostro Paese sono 457.435, quindi 47,7 minorenni su 1000; quelli in carico per maltrattamento sono oltre 91mila, di cui il 47,1% per trascuratezza materiale e/o affettiva, 19,4% per violenza assistita, 13,7% maltrattamento psicologico, 8,4% patologia delle cure, 6,9% maltrattamento fisico, 4,2% abuso sessuale. Secondo l'OMS viene riconosciuta solo una situazione di abuso all'infanzia su nove

effettive, la punta di un iceberg. Ancor più questo è lecito pensarlo per la violenza assistita, visto che nella mentalità italiana vige il pensiero che "i panni sporchi si lavano in casa". Nel nostro Paese la violenza domestica è percepita come un affare privato e non come un reato contro la persona. E' considerata naturale nell'uomo e presente solo in situazioni di degrado sociale nelle quali individui poveri, sfruttati, frustrati, alcolizzati si vendicano sulla donna, a volte anche sui bambini, della propria decadenza sociale e delle umiliazioni subite. Per la cultura mediterranea: l'uomo è il capofamiglia che, almeno in passato, si pensava sapesse cosa fosse giusto per la moglie e per i figli.

Il Cismai definisce la violenza assistita "il fare esperienza da parte del/lla bambino/a di qualsiasi forma di maltrattamento, compiuto attraverso atti di violenza fisica, verbale, psicologica, sessuale ed economica, su figure di riferimento o su altre figure affettivamente significative adulte e minori. Si includono le violenze messe in atto da minori su altri minori e/o su altri membri della famiglia, e gli abbandoni e i maltrattamenti ai danni degli animali domestici. Il bambino può fare esperienza di tali atti direttamente (quando avvengono nel suo campo percettivo), indirettamente (quando il minore ne è a conoscenza), e/o percependone gli effetti". (Cismai 2005). Ma i tempi sono cambiati e nel 2017 il Cismai riprende tale prima definizione aggiungendo "... maltrattamento compiuto attraverso atti di violenza fisica, verbale, psicologica, sessuale, economica e atti persecutori (c.d. stalking). Di particolare gravità è la condizione degli orfani denominati speciali, vittime di violenza assistita da omicidio, omicidi plurimi, omicidio-suicidio. Il/la bambino o l'adolescente può farne

esperienza direttamente (quando la violenza/omicidio avviene nel suo campo percettivo), indirettamente (quando il/la minore è o viene a conoscenza della violenza/omicidio) e/o percependone gli effetti acuti e cronici, fisici e psicologici”.

La **legge Italiana** con l’articolo 572 del Codice Penale sanziona il reato di “maltrattamento” e con l’articolo 61, comma 11, stabilisce una circostanza aggravante per i delitti non colposi contro la vita e l’incolumità individuale, contro la libertà personale, e per il delitto di maltrattamenti: queste fattispecie sono aggravate quando siano commesse *“in presenza o in danno di un minore di anni diciotto ovvero in danno di persona in stato di gravidanza”*. Secondo la Cassazione (2017) perché si possa parlare di presenza è sufficiente la percezione della condotta penalmente sanzionata. La nozione di presenza è intesa sia dal punto di vista materiale (condotta posta in essere al cospetto e dunque davanti agli occhi del minore), sia dal punto di vista soggettivo (consapevolezza da parte dell’autore che il fatto è commesso in presenza del minore). Inoltre il 19 giugno 2013 l’Italia ha ratificato la “Convenzione del Consiglio d’Europa sulla prevenzione e la lotta contro la violenza nei confronti delle donne e la violenza domestica”, la cosiddetta *Convenzione di Istanbul*. Essa garantisce protezione e supporto ai bambini testimoni di violenza domestica e propone l’introduzione di circostanze aggravanti nel caso in cui il reato sia stato commesso su un bambino o in presenza di un bambino e il ricorso, se necessario, a misure di protezione specifiche, che prendano in considerazione il superiore interesse dei bambini e degli adolescenti coinvolti in episodi di violenza domestica. Anche la politica si è accorta del cambiamento dei tempi: il 21 dicembre 2017 è stato approvato in Senato il disegno di legge che tutela gli orfani per crimini domestici (sono stimati essere circa 1600 negli ultimi quattro anni). Oltre al risarcimento del danno ed altre tutele è garantita la necessità di cura dei traumi indicibili di chi perde la madre per mano del padre.

Già il maltrattamento subito dalla donna durante la **gravidanza** lascia segni importanti nel nascituro, ol-

tre ad essere fattore di rischio per abuso di sostanze e di alcol, depressione prima e dopo la nascita, disturbi d’ansia, attacchi di panico, suicidio, tentativi di suicidio e altri problemi di salute mentale durante la gravidanza. La depressione post partum può incidere negativamente sulla qualità dell’attaccamento e può associarsi a compromissione dello sviluppo cognitivo, comportamentale ed emotivo del bambino se non rilevata e in assenza di supporti adeguati. La rappresentazione mentale che la donna costruisce del bambino e di sé stessa in gravidanza e subito dopo la nascita possono venir danneggiate con sviluppo di fantasie persecutorie nei confronti del feto, vissuto come invadente e intrusivo, potenzialmente aggressivo e minaccioso come il padre. Il maltrattamento in gravidanza inibisce la capacità di sintonizzazione materna, collegata allo sviluppo della **“maternità interiore”**, alla creazione di uno spazio mentale che permetta di sviluppare capacità di comunicazione empatica con il figlio, fondamentale per il futuro legame di attaccamento. Come scrive Borys Cyrulnik : “Le emozioni della madre sono coinvolte nello sviluppo delle connessioni neurali. Il bambino non eredita solo i geni della madre ma anche la sua storia”.

Le **neomamme** maltrattate possono sentirsi distanti o ostili nei confronti del neonato, a causa delle dinamiche relazionali che hanno portato al concepimento e alla prosecuzione di una gravidanza vissuta in isolamento senza il supporto del partner. Se primipare possono non mostrare curiosità ed interesse per le tappe evolutive e i relativi bisogni del piccolo, sui quali non sembrano motivate ad informarsi. A volte non forniscono al bambino stimoli adeguati anche dal punto di vista motorio. Possono apparire fredde ma anche ansiose, preoccupate, angosciate, con forti sensi di inadeguatezza e colpa nei confronti del neonato.

I **genitori** sono i primi a sottovalutare i danni prodotti dalla violenza assistita sui loro figli. Molte mamme picchiate, quando sono interrogate sulla possibile percezione che possono avere i figli, sminuiscono la gravità degli episodi di violenza e successivamente affermano che «nelle rare occasioni» i bambini dormono in un’altra stanza, o comunque dormono, o non sono presenti,

o non sentono e non capiscono e che sicuramente sono tenuti fuori dagli episodi di violenza. La stessa cosa affermano i genitori che litigano con i figli in casa, anche se in un'altra stanza.

Ma soprattutto i genitori possono far sentire i figli responsabili dei loro litigi. È questa la ragione per cui i bambini sono influenzati così negativamente dalla violenza assistita. Il vissuto di impotenza e la loro incapacità di comprendere, li porta ad equivocare sulle cause degli scontri fra i genitori, attribuendole spesso al proprio cattivo comportamento. Di Blasio (2000) sottolinea il fatto che l'attribuzione della causa degli eventi a fattori interni a sé, stabili e duraturi, da parte del bambino, costituisce l'insieme di condizioni più negative e che l'esperienza di impotenza ripetuta riduce, fino ad annullare, le risorse e le capacità di coping (saper affrontare le situazioni problematiche), inducendo forti sentimenti di fallimento.

Inoltre in una famiglia violenta i bambini apprendono che l'uso della violenza è normale nelle relazioni affettive e che l'espressione di pensieri, sentimenti, emozioni, opinioni è pericolosa, in quanto può scatenare gli episodi di maltrattamento. Vivono e imparano il disprezzo per le donne e per le persone viste come più deboli, identificando le relazioni affettive con le relazioni di sopraffazione. I bambini possono inoltre strutturare – in modo difensivo rispetto ai vissuti di colpa e di impotenza esperiti nelle situazioni di violenza – modalità aggressive e centrate sull'esercizio del potere nella relazione.

Nelle **separazioni** conflittuali si generano solitamente tre situazioni in cui sono coinvolti i bambini:

1. *triangolo perverso*. Confusione di ruoli e di confini generazionali, in cui soggetti che appartengono a generazioni diverse e rivestono ruoli diversi, come nella relazione genitori-figli, si coalizzano diventando «pari». In genere un genitore stringe una forte alleanza con il figlio «contro» l'altro genitore, costringendo bambini e ragazzi a dolorose scelte di campo. Spesso il figlio accetta questa alleanza perché vede uno dei genitori più potente o perché si sente rifiutato o ha paura di essere abbandonato;
2. *inversione di ruolo*. Uno degli effetti delle dinamiche

relazionali disfunzionali che si possono attivare nei processi separativi è caratterizzato da processi di «inversione di ruolo», che rendono il figlio «parentificato» (parental child) e annullano di fatto la differenza fra adulto e bambino, costringendo quest'ultimo a un faticoso adattamento adultizzante. La «genitorializzazione» del figlio implica una distorsione soggettiva del rapporto tra genitore e figlio, attribuendo a quest'ultimo funzioni genitoriali che non gli sono proprie;

3. *partner sostitutivo*. In alcuni casi il figlio può assumere il ruolo di «partner sostitutivo», su cui il genitore proietta aspettative e desideri irrealizzabili. Spesso il bambino può sentire il dovere di consolare la madre o il padre, soprattutto se il genitore è depresso o manifesta forte fragilità emotiva o se egli lo individua come vittima della situazione. Questa condizione può assumere connotazioni patologiche quando il processo di responsabilizzazione va oltre le capacità del figlio e lo investe, in maniera incongrua, di un rapporto impegnativo, che gli richiede molte energie, non venendo riconosciuto nei suoi bisogni emotivi/affettivi legati alle varie fasi dello sviluppo.

L'**attaccamento sicuro** (quello che John Bowlby considera determinato dalla presenza durante i primi anni di vita di una figura sensibile ai segnali del bambino e pronta a concedergli protezione nel momento in cui il bambino lo richiede) è considerato una difesa primaria contro il trauma, importantissimo fattore di protezione nei confronti di eventuali future esperienze avverse. L'adulto accudente protegge dalle minacce e dai pericoli, regola le emozioni del bambino e lo rassicura, attraverso scambi di segnali tali che le attività cerebrali dei due si accordino reciprocamente attraverso una coregolazione, fondamentale per lo sviluppo di strutture e circuiti cerebrali necessari al raggiungimento delle capacità di autoregolazione da parte del bambino. In questa situazione il bambino potrà sviluppare fiducia e speranza nelle capacità protettive degli adulti di riferimento, fiducia nelle sue capacità di riconoscere e affrontare i pericoli e un certo grado di sicurezza nell'ambiente che potrà essere da lui esplorato liberamente. Nelle situazioni di violenza domestica vi è

un clima costante di pericolo e di paura che fa sì che il sistema di attaccamento si intensifichi, inducendo le vittime dirette ed indirette, sia adulte che minori, ad avvicinarsi proprio alla fonte che invece di dare protezione trasmette spavento. Questo sembra spiegare la fase iniziale di incredulità e l'apparente incomprensibile accettazione dei comportamenti violenti.

## CHE FARE?

La prima cosa è ascoltare. Ascoltare significa leggere le emozioni altrui, i sentimenti non verbalizzati dall'altro fino alla comprensione dei problemi e delle preoccupazioni che alimentano i sentimenti di chi ci sta parlando, implica che ci sia una condizione psicologica ad accogliere le informazioni dell'altra persona. L'ascolto empatico non è facile ma è ciò che noi pediatri dovremo imparare. Essere empatici permette di leggere fra le righe, di cogliere le emozioni dell'altro, e di intuire quale valore riveste un evento per l'interlocutore, senza lasciarsi travolgere dai propri schemi di attribuzione di significato. Non impone una direttiva, ma pone l'altro nella condizione di esplorarsi per trovare la sua consapevolezza. Importante è l'astensione da valutazioni, approvazioni, disapprovazioni e correzioni. L'ascolto empatico implica la sospensione di giudizi morali sui sentimenti riferiti dall'interlocutore. Spesso il bambino ha paura di parlare e l'adulto ha paura di ascoltare. L'adulto è imbarazzato ed in difficoltà ad affrontare un determinato argomento e crea barriere nella comunicazione e quindi nell'ascolto. Ascoltare determinate esperienze traumatiche e dolorose fa male e di conseguenza nell'ascolto del minore vittima vediamo che spesso siamo noi adulti non disponibili a «soffrire quel tanto indispensabile per ascoltare». Spesso le resistenze degli adulti ad ascoltare storie di sofferenza trovano le proprie radici nella difficoltà nel confrontarsi con le problematiche più difficili della propria storia personale, magari mai affrontate e mai ascoltate.

La rivelazione del maltrattamento subito diviene meno difficoltosa quando il minore ha un legame di attaccamento affettivo positivo e sicuro con un adulto di riferimento, in modo che si produca nel bambino un buon supporto sociale e un buon livello di autostima. Questi sono i bambini che sviluppano meno sintomi. Nelle

rivelazioni quindi il supporto e l'ascolto sono forme indispensabili per fronteggiare in modo attivo le forme di abuso e maltrattamento e inoltre si rivelano molto importanti come fattori protettivi.

Ma è anche importante:

- la possibilità di condivisione con la madre e/o i fratelli, con altri familiari o altre figure affettivamente significative;
- l'interruzione precoce della situazione di violenza intrafamiliare;
- il sostegno sociale;
- le reazioni positive al momento della rivelazione;
- il credito ricevuto per la sofferenza patita;
- la messa in atto di interventi che possano riequilibrare il senso di ingiustizia;
- la possibilità di rielaborazione dell'esperienza traumatica mediante percorsi psicoterapeutici;
- la possibilità per le madri di usufruire di percorsi di sostegno alla genitorialità e allo sviluppo di capacità protettive.

Come in tutte le situazioni di abuso e maltrattamento all'infanzia non possiamo agire da soli. Da noi deve partire una segnalazione alle Autorità competenti o ai Servizi Sociali, dipendentemente dalla situazione che ci troviamo di fronte. Questo darà dignità al dolore del bambino e della madre e metterà entrambi in protezione, prima che si sviluppino situazioni più gravi. Ci vuole coraggio ma non possiamo non averlo, non solo per un obbligo legale ma anche per un'etica professionale e personale.

## Bibliografia essenziale

Luberti R, Grappolini C, a cura di. *Violenza assistita, separazioni traumatiche, maltrattamenti multipli. Percorsi di protezione e cura con bambini e adulti*. Erickson Ed. 2017.

Depalmas C, Cilio MG. *La voce nel silenzio. La violenza assistita*. Aracne 2012.

Chiara Azzari<sup>1</sup>, Elena Bozzola<sup>2</sup>,  
Giampietro Chiamenti<sup>3</sup>, Gaetano Chirico<sup>4</sup>,  
Susanna Esposito<sup>5</sup>, Fausto Francia<sup>6</sup>,  
Pierluigi Lopalco<sup>7</sup>, Andrea Orsi<sup>8</sup>, Rosa Prato<sup>9</sup>,  
Rocco Russo<sup>10</sup>, Alberto Villani<sup>11</sup>, Elisabetta Franco<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Associato Pediatria, Meyer, Firenze; <sup>2</sup> Pediatra, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>3</sup> Pediatra, FIMP Vaccini, Pediatra ULSS9, Scaligera; <sup>4</sup> Direttore Neonatologia e UTIN, Spedali Civili di Brescia; <sup>5</sup> Presidente WAIDID; Ordinario Pediatria, Università di Perugia; <sup>6</sup> Presidente SITI, Direttore Dipartimento Sanità Pubblica, USL, Bologna; <sup>7</sup> Ordinario Igiene, Università di Pisa; <sup>8</sup> Ricercatore Igiene, Università di Genova; <sup>9</sup> Ordinario Igiene, Università di Foggia; <sup>10</sup> Pediatra ASL Benevento 1; <sup>11</sup> Presidente SIP; Direttore Pediatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>12</sup> Ordinario Igiene, Università Tor Vergata Roma; Coordinatrice del Gruppo di Lavoro "Esavalente"

# Vaccinazione esavalente

## la parola agli esperti

### INTRODUZIONE

Fin dalla formulazione dei primi vaccini, la ricerca scientifica ha raggiunto traguardi sempre più importanti in tema di prevenzione. Oggi, infatti, le vaccinazioni sono uno dei principali strumenti di Sanità Pubblica e permettono di prevenire patologie un tempo causa di epidemie <sup>1</sup>.

Di recente, grazie all'impiego di vaccini combinati, che immunizzano contro un numero multiplo di patogeni in un'unica somministrazione, è stato ridotto il numero di iniezioni necessarie e, di conseguenza, anche il numero di visite e accessi negli ambulatori vaccinali <sup>2</sup>. In aggiunta, il ridotto numero di somministrazioni fa aumentare anche il profilo di sicurezza generale dei programmi vaccinali, dal momento che molte delle reazioni avverse sono legate proprio all'atto della somministrazione del vaccino. La disponibilità di vaccini combinati, quindi, risponde all'esigenza clinica di fornire un'efficace e sicura protezione contro diversi patogeni e contemporaneamente offre la possibilità di integrarsi al meglio in un calendario vaccinale affollato, facilitando la possibile introduzione di nuovi vaccini <sup>3,4</sup>.

L'impiego dei vaccini combinati determina un importante valore per la Sanità, con effetti positivi per la salute

della popolazione, generando un notevole risparmio economico e sociale (Fig. 1) <sup>5</sup>.

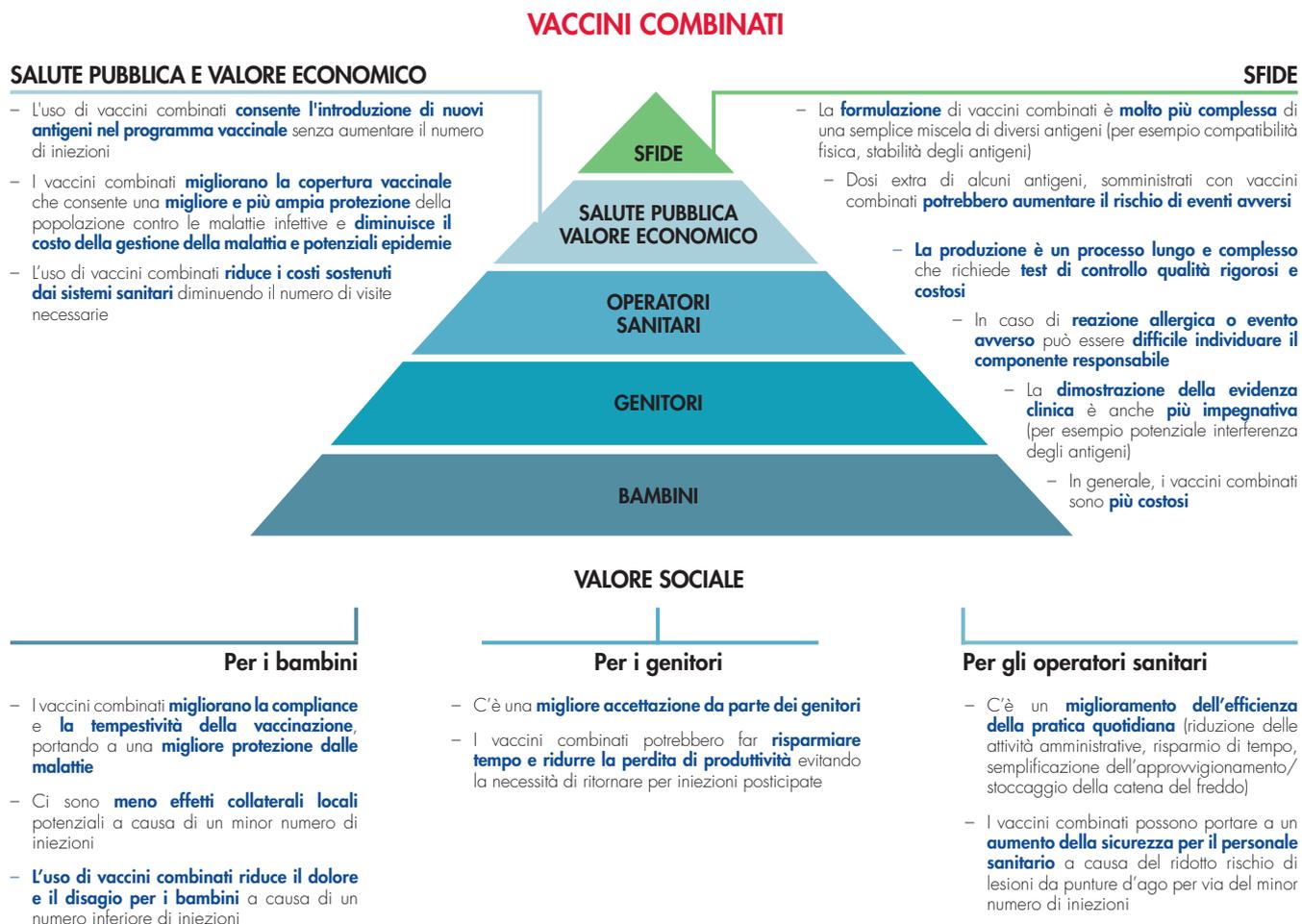
Scopo di questo lavoro è una valutazione dei vaccini combinati esavalenti, che forniscono protezione contro sei diverse malattie: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, infezione da *Haemophilus influenzae* di tipo b.

### IL CICLO DI SVILUPPO DEI VACCINI ESAVALENTI: DALLA PRODUZIONE ALLA SOMMINISTRAZIONE

Il percorso che porta alla formulazione dei vaccini contenenti componenti antigeniche contro difterite, tetano e pertosse (DTPa), e successivamente dei vaccini esavalenti, è lungo e complesso. In tutte le fasi, dalla produzione alla somministrazione, i vaccini vengono sottoposti a numerosi controlli di qualità che, soprattutto negli ultimi anni, hanno innalzato gli standard di sicurezza ed efficacia di questi prodotti. Il periodo che va dalla fase pre-clinica al rilascio del primo lotto autorizzato e somministrabile, passando prima per le tre fasi di sviluppo clinico e la registrazione da parte delle agenzie regolatorie, ha una durata media di 12 anni, durante i quali vengono testate le formulazioni del vaccino, fino alla composizione definitiva, e vengono costruiti e ottimizzati i sistemi di produzione.

Figura 1.

Impiego dei vaccini combinati: valore in sanità, valore economico e valore sociale (da Obando-Pacheco et al., 2017, mod.)<sup>5</sup>.



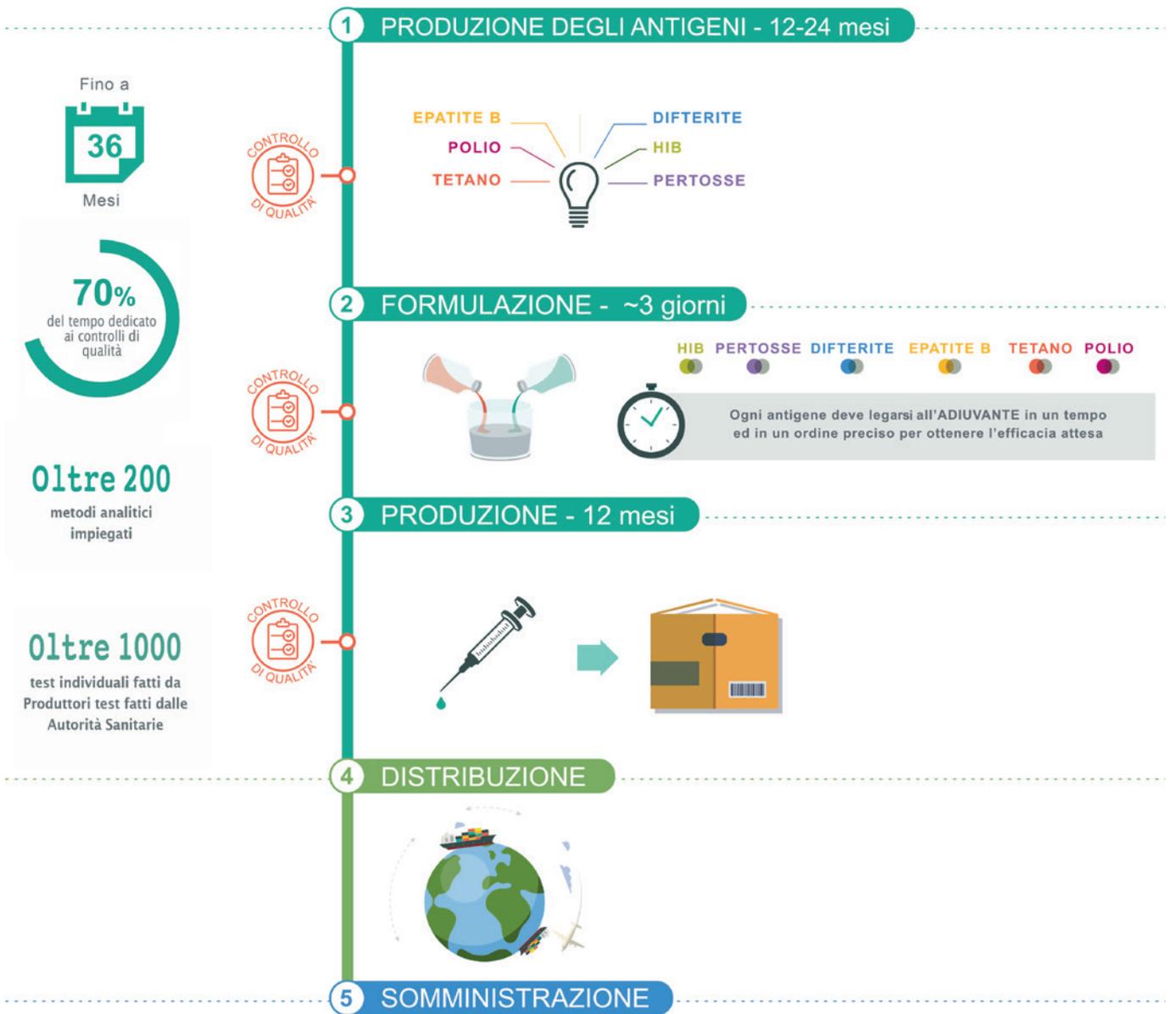
Successivamente, quando il ciclo produttivo è entrato a regime, il tempo necessario per la produzione dei lotti di vaccino esavalente arriva fino a 36 mesi. Il 70% di questo tempo è dedicato sia alla lavorazione delle materie prime, gli antigeni, che ai processi di formulazione e combinazione di questi con carrier e adiuvanti, fino alla combinazione esavalente finale. Il risultato è un vaccino in linea con i più alti standard di qualità presenti nell'industria farmaceutica, in termini di efficacia e sicurezza<sup>6,7</sup>.

In questo lungo e complesso processo produttivo, quando un lotto di vaccini non supera i controlli di qualità, ad esempio a causa di insufficienti concentra-

zioni antigeniche o per instabilità della formulazione, viene bloccato e non più utilizzato. Infatti, anche se l'insufficienza nei test di qualità in un lotto fosse dovuta a un solo antigene, è tutta la formulazione esavalente che viene eventualmente perduta perché non più utilizzabile per la preparazione di altri vaccini. Pertanto, per recuperare i livelli di produzione perduti, con conseguente carenza di disponibilità nelle forniture, possono essere necessari fino a due anni. Le aziende farmaceutiche sono impegnate nel risolvere queste sfide e, considerati i lunghi cicli di produzione, le variazioni di domanda e i bisogni di vaccini, le richieste dovrebbero essere idealmente fatte pervenire

**Figura 2.**

Processi e tempistiche del vaccino esavalente: dalla produzione alla somministrazione <sup>6,7</sup>.



con circa 3 anni di anticipo affinché possa essere garantita una disponibilità adeguata <sup>6,7</sup>.

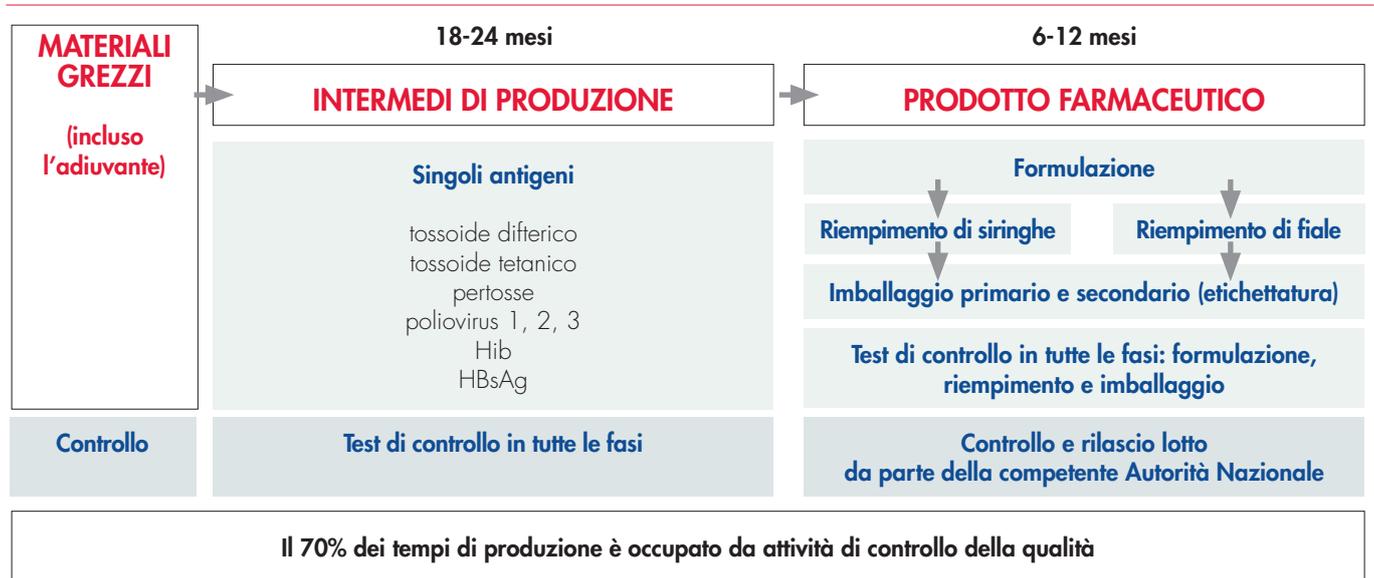
Il dettaglio di processi e tempistiche per la preparazione delle materie prime antigeniche e della formulazione di queste nel vaccino esavalente è descritto nelle Figure 2 e 3.

Oltre alla qualità, un'altra importante sfida per la

produzione di vaccini è quella dovuta al complesso sistema regolatorio, spesso eterogeneo tra le diverse nazioni, che determina un ulteriore allungamento dei tempi necessari che portano alla disponibilità finale dei vaccini. Autorizzazioni all'immissione in commercio e all'importazione di lotti di vaccini esteri risultano tra le principali criticità di questa area <sup>6,7</sup>.

**Figura 3.**

Quality: controlli e test durante le fasi di produzione dei vaccini esavalenti (da Vidor e Soubeyrand, 2016, mod.)<sup>6</sup>.



### Quanto tempo ci vuole per produrre i vaccini?

Il tempo di ricerca e sviluppo di un nuovo vaccino può arrivare fino a 12 anni, tempo in cui vengono testate efficacia e sicurezza prima in laboratorio e poi negli studi clinici. Successivamente, il ciclo produttivo di ogni nuovo lotto di vaccini può richiedere fino a 3 anni, come per gli esavalenti. Il 70% di questo tempo è dedicato ai controlli di qualità, che confermano gli standard di sicurezza ed efficacia di ogni lotto rilasciato.

## LE MALATTIE PREVENIBILI CON LA VACCINAZIONE ESAVALENTE - CENNI EPIDEMIOLOGICI

Grazie all'introduzione delle vaccinazioni, numerose malattie sono state controllate e prevenute con successo. Questo è avvenuto per difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b, malattie per le quali l'immunizzazione oggi può essere ottenuta grazie alla somministrazione di un unico vaccino: l'esavalente<sup>8</sup>.

Per un controllo e una prevenzione ottimali di quattro di queste malattie, difterite, tetano, poliomielite e pertosse, il ciclo di immunizzazione primaria con esavalente è seguito da vaccinazioni di richiamo, come previsto dal calendario del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019<sup>9</sup>:

- in età prescolare a 6 anni, con vaccino DTPa-IPV (vaccino pediatrico con quantità antigenica piena);
- in adolescenza tra i 12-19 anni, con vaccino dTpa-IPV (vaccino per adulti con quantità antigenica ridotta);

- in età adulta, da ripetersi ogni 10 anni, con vaccino dTpa (vaccino per adulti con quantità antigenica ridotta).

Grazie a queste strategie, già da diversi anni le vaccinazioni hanno determinato un efficace impatto nella riduzione dei trend epidemiologici di queste malattie (Tab. I).

### Difterite

L'ultimo Report dell'ECDC documenta nei Paesi UE/EEA una progressiva riduzione dei casi di difterite da 42 per 100.000 abitanti nel 2008, a meno 0,01 per 100.000 nel 2015<sup>10</sup>. Nel 2015 e nel 2016, però, sono stati segnalati due casi di difterite in Spagna e in Belgio<sup>11</sup>.

In Italia l'incidenza della difterite è drasticamente diminuita, fino a zero casi nel periodo 2010-2013. Dal 2015 al 2017 sono stati però notificati 8 casi di infezione da *C. diphtheriae*. In particolare, un ceppo era

**Tabella I.**Epidemiologia italiana delle malattie prevenibili da vaccino esavalente: confronto prima e dopo l'introduzione della vaccinazione (da Epicentro, 2017, mod.)<sup>16</sup>.

	Numero di casi notificati in media ogni anno prima delle vaccinazioni	Numero di casi notificati in media nel periodo 2010-2013	Riduzione %
Difterite	7.000	0	100
Tetano	700	60	91,4
Pertosse	21.000	509	97,6
Poliomielite	2.000	0	100
Epatite B	3.000	419	86,0
<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)	69	6	91,3

produttore di tossina responsabile di difterite cutanea mentre gli altri casi erano dovuti a ceppi non produttori di tossina difterica<sup>12</sup>.

Anche nei Paesi in cui la difterite non è endemica grazie ad alti livelli di copertura vaccinale, non bisogna sottovalutare il rischio. Alcuni ceppi di *C. diphtheriae* privi dei geni della tossina difterica possono colonizzare il nasofaringe e causare faringiti, batteriemie, endocarditi, artriti settiche, ascessi e polmoniti. La presenza di ceppi non tossinogenici di *C. diphtheriae* è stata documentata di recente negli Stati Uniti e in Europa, inclusa l'Italia. Eccezionalmente, alcuni di questi ceppi presentano i geni della tossina e potrebbero tornare a produrla attraverso reversione spontanea al ceppo tossinogenico o per ricombinazione omologa tra i diversi corinebatteriofagi<sup>13 14</sup>.

**Tetano**

Nonostante il tetano sia una malattia prevenibile, in Italia continuano a verificarsi diversi casi ogni anno e i tassi di notifica e di ospedalizzazione risultano più alti rispetto ai Paesi europei e agli altri Paesi ad alto reddito. Nell'ultimo Report dell'ECDC, nel 2015 i Paesi EU/EEA hanno segnalato 117 casi di tetano, di cui 67 confermati in laboratorio. L'Italia ne ha notificati 48 (il 41% dei casi totali), con una incidenza di 0,08 per 100.000 abitanti<sup>15</sup>.

Nel periodo 2010-2013 in Italia erano stati notificati circa 60 casi/anno di tetano (20 morti/anno), soprattutto tra anziani non vaccinati (o che non hanno effettuato i richiami), con una riduzione del 91,4%

rispetto all'epoca pre-vaccinale<sup>16</sup>. La maggiore incidenza di tetano nella popolazione di età > 64 anni è correlata alla mancata effettuazione della vaccinazione o alla non somministrazione di dosi booster. Il ciclo di base della vaccinazione anti-tetanica è seguito da richiami fino in età adulta, periodo in cui va ripetuta ogni 10 anni. L'importanza di un booster contro il tetano è dovuta al decadimento dei titoli anticorpali e al fatto che i tempi necessari alla memoria immunologica per produrre anticorpi sono superiori al tempo che può intercorrere tra il contagio e la morte<sup>17</sup>.

Nel periodo 2001-2010 erano stati notificati 2 casi di tetano pediatrico (< 14 anni); successivamente non sono stati segnalati casi nei bambini fino a giugno 2017, quando si è verificato un caso di tetano in un bambino in Sardegna, seguito da un altro caso in una bambina in Piemonte, entrambi non immunizzati<sup>18</sup>.

**Pertosse**

La pertosse è una patologia molto contagiosa che può verificarsi a qualsiasi età, risultando più grave nei neonati e nei lattanti nei primi mesi di vita<sup>19</sup>: in questa fascia d'età, i tassi di ricovero per complicazioni, tra cui apnea, convulsioni e ipertensione polmonare, sono più alti, così come il tasso di letalità che può raggiungere l'1%<sup>20 21</sup>.

Oggi la pertosse è la malattia infettiva vaccino prevenibile più diffusa nei Paesi ad alto reddito, sebbene il reale impatto della malattia sia difficilmente valutabile e scarsamente percepito, sia dalla popolazione che dagli operatori sanitari<sup>22</sup>.

In Italia, nel periodo 1999-2009, grazie alle elevate coperture vaccinali, si è registrato un trend in calo dei casi di pertosse. Tuttavia, la pertosse è verosimilmente sottostimata soprattutto negli adolescenti e giovani adulti a causa del quadro clinico più lieve di malattia in questa età e dello scarso ricorso alla conferma di laboratorio. Tra questi soggetti, i genitori rappresentano la principale fonte di contagio per i bambini, nei quali la malattia può svilupparsi in forma più grave<sup>23 24</sup>. I trend di notifiche in Italia per fasce di età nel periodo 1996-2009 sono descritti nella Figura 4.

In Italia, il numero di casi di pertosse notificati in media ogni anno prima delle vaccinazioni era di 21.000, mentre negli ultimi anni (2011-2015) vengono segnalati mediamente circa 500 casi all'anno, come descritto nell'ultimo report dell'ECDC<sup>25</sup> (Tab. II). Pertanto, rispetto all'epoca pre-vaccinale, l'incidenza della pertosse risulta ridotta del 97,6%, risultato raggiunto grazie all'impiego di vaccini combinati con componenti antigeniche della pertosse acellulare (Tab. I).

Poiché la durata dell'immunità contro la pertosse è limitata nel tempo, sia quella acquisita da vaccino sia quella da infezione naturale, risulta fondamentale effettuare vaccinazioni di richiamo in entrambi i casi. Infatti, sebbene le manifestazioni cliniche siano meno

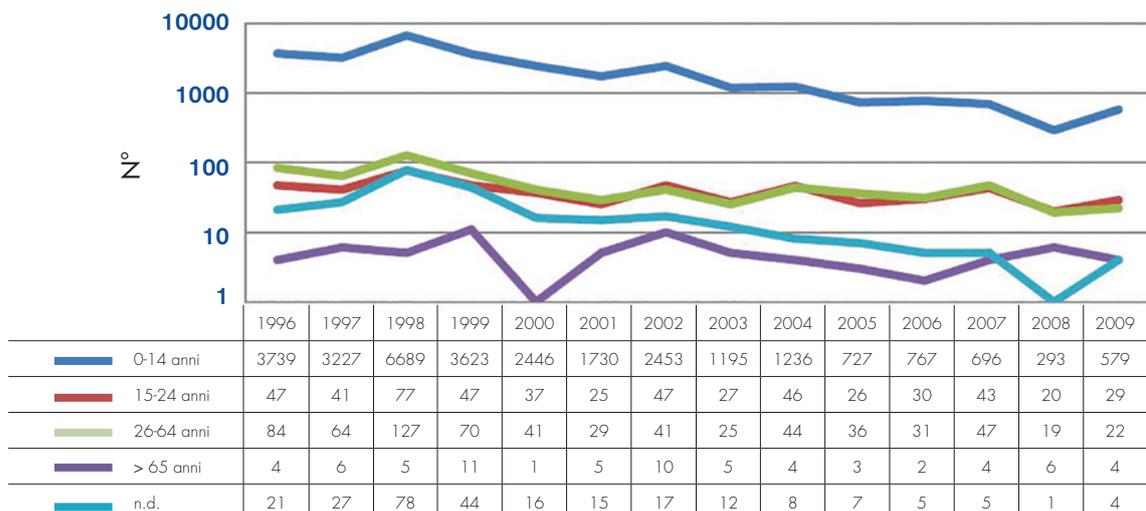
gravi col crescere dell'età, tutte le persone potrebbero infettare i neonati nei primi mesi di vita, cioè prima che l'immunità acquisita con la vaccinazione raggiunga livelli protettivi. Pertanto, come da calendario vaccinale PNPV, deve essere effettuato un booster con vaccino pediatrico DTPa-IPV in età prescolare, un booster con vaccino dTpa-IPV in adolescenza e un booster con vaccino dTpa ogni 10 anni in età adulta<sup>26</sup>.

Per ridurre il rischio di infezione nel neonato era stata inizialmente presa in considerazione la strategia cocon, che consiste nel somministrare una dose di richiamo a tutti i potenziali contatti del bambino, mentre le recenti raccomandazioni di esperti italiani, in linea con quanto affermato dall'OMS, che si basano su studi scientifici, hanno dimostrato che l'intervento più costo-efficace per prevenire la pertosse nei primi mesi di vita del neonato è la vaccinazione della donna in gravidanza con vaccino dTpa: in questo modo, anticorpi materni saranno trasmessi al feto e proteggeranno il neonato nel periodo finestra fino alla sua vaccinazione primaria<sup>27</sup>.

Come raccomandato nel PNPV, questa vaccinazione è da svolgersi idealmente alla 28<sup>a</sup> settimana per proteggere il neonato anche in caso di parto pretermine<sup>9</sup>.

**Figura 4.**

**Pertosse: trend di notifiche in Italia, 1996-2009 (da Gabutti e Rota, 2012, mod.)<sup>24</sup>.**



**Tabella II.**Pertosse: trend di notifiche in Italia, 2011-2015 (da ECDC, 2015, mod.)<sup>25</sup>.

Paese	2011		2012		2013		2014		2015			
	Casi segnalati		Casi segnalati		Casi segnalati		Casi segnalati		Casi segnalati		Casi confermati	
	N°	Tasso	ASR									
Italia	5160,9	0,9	489	0,8	523	0,9	670	1,1	503	0,8	0,9	461

## Poliomielite

La poliomielite è una malattia infettiva con prognosi grave per cui non esistono cure. Il rischio principale è quello di una paralisi flaccida irreversibile che colpisce soprattutto la popolazione pediatrica.

L'unica possibilità di prevenire le conseguenze delle poliomielite è la vaccinazione. La Global Polio Eradication Initiative ha contribuito a ridurre di oltre il 99% l'incidenza globale della poliomielite.

La regione europea dell'OMS è stata ufficialmente dichiarata *polio-free* nel 2002. L'ultimo caso di polio si è registrato in Turchia nel 1978, mentre 3 casi introdotti dall'India nel 2001 in Bulgaria sono stati identificati in bambini Rom, ma la trasmissione autoctona è stata bloccata<sup>28</sup>.

In Italia, grazie alla vaccinazione (obbligatoria dal 1966), l'ultimo caso di poliomielite risale al 1982. Tuttavia è però necessario che il programma di vaccinazione con IPV (antigene poliovirus inattivato) continui in tutto il mondo fino all'eradicazione, poiché, fin quando un solo bambino sarà infetto, tutti i bambini del mondo rimarranno a rischio potenziale di contrarre la malattia<sup>29-31</sup>. Infatti, ancora oggi è importante mantenere titoli anticorpali alti perché vi è il rischio di importazione e successiva trasmissione da altri Paesi: in Afghanistan e Pakistan la poliomielite è ancora endemica<sup>32</sup>.

## Epatite B

Nel mondo, sono circa 257 milioni i portatori cronici di virus dell'epatite B (HBV). Prima si contrae l'HBV, maggiore è il rischio di cronicizzazione, che è del 90% nei bambini infettati alla nascita, del 30-50% in quelli sotto ai 4 anni di età, dell'1-10% in età superiore<sup>33</sup>. La maggior parte dei Paesi europei offre la vacci-

nazione contro l'epatite B e l'Italia, istituendola già nel 1991 come obbligatoria per tutti i nuovi nati e per i dodicenni, è stata un modello per tutti gli altri Paesi<sup>34-35</sup>.

L'analisi del trend dei casi nel periodo 1985-2016 mostra un drastico decremento a partire dal 1991 (Fig. 5). La diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo i soggetti d'età compresa tra 15 e 24 anni per effetto della vaccinazione nei neonati e dodicenni<sup>36</sup>. Grazie a questo intervento, l'incidenza dell'epatite B si è ridotta dell'86%<sup>16</sup>, mentre la prevalenza di portatori è passata da circa il 3% della popolazione in era pre-vaccinale a < 1%<sup>37</sup>. Questa riduzione è particolarmente importante perché è noto che l'epatite B è una delle cause principali di cirrosi epatica e cancro del fegato che si verificano a distanza di almeno 10 anni dall'infezione. A distanza di oltre 20 anni dall'introduzione, è visibile in Italia una significativa riduzione del numero di cirrosi e cancri del fegato associati a epatite B<sup>38</sup>.

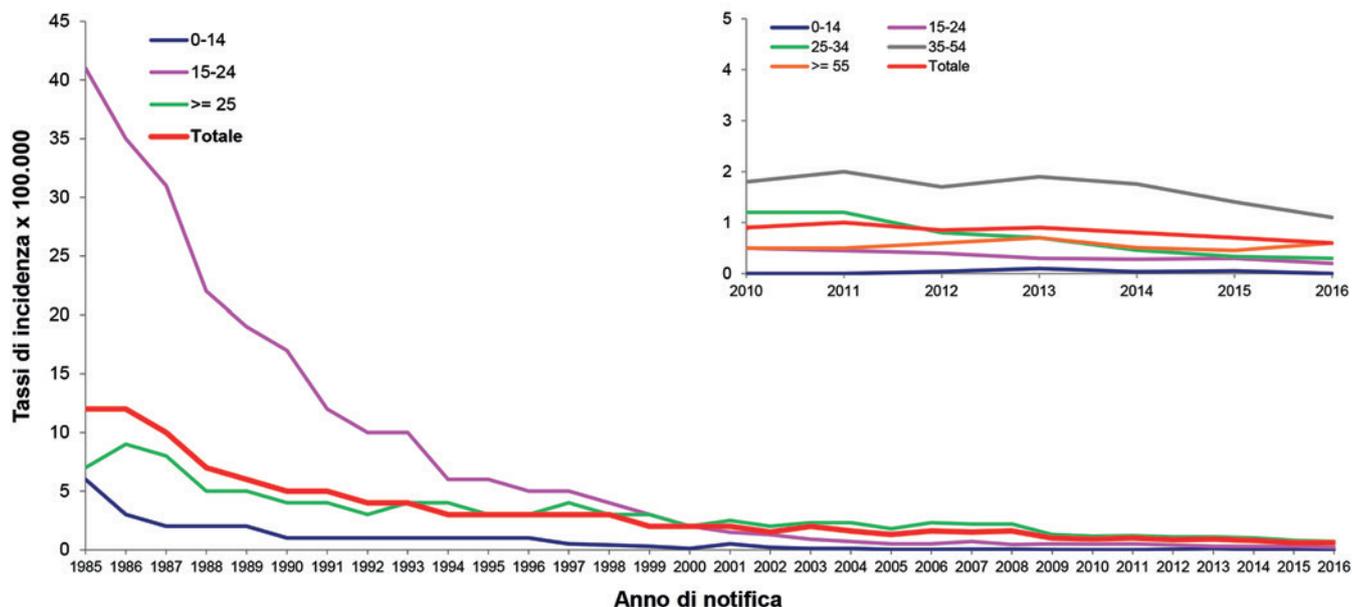
Negli ultimi 5 anni il 19% delle infezioni acute da HBV in Italia ha riguardato soggetti di nazionalità non italiana, provenienti da aree ad alta endemia per HBV, in particolare dall'Europa orientale (9% del totale dei casi di epatite B acuta notificati al SEIEVA) e dall'Africa (4,9% dei casi)<sup>39</sup>.

## Haemophilus influenzae di tipo b (Hib)

L'Hib può essere responsabile di quadri di malattie infettive gravi e invasive, quali meningiti, setticemia e polmonite. L'epidemiologia delle infezioni da Hib non è di semplice definizione poiché spesso non viene effettuata una tempestiva conferma di laboratorio<sup>40</sup>. Nel periodo 2007-2014 in Europa sono stati notificati 0,6 casi/100.000 abitanti ogni

**Figura 5.**

Incidenza per 100.000 abitanti di epatite B per fasce di età (1985-2016) (da SEIEVA, Istituto Superiore di Sanità, mod.)<sup>36 39</sup>.



anno. Il maggior numero di casi è stato registrato nei bambini più piccoli, con una incidenza di 23,4 casi/100.000 nei neonati<sup>41</sup>.

In Italia, l'introduzione della vaccinazione contro Hib ha ridotto l'incidenza della malattia del 91,3% rispetto all'epoca pre-vaccinale. Anche i tassi di ospedalizzazione per malattia da Hib si sono più che dimezzati fin dai primi anni di introduzione della vaccinazione esavalente, come descritto in un recente studio italiano (Fig. 6). Tuttavia, in concomitanza con la riduzione delle coperture vaccinali, di recente si sono verificati gravi casi di forme invasive da Hib nei bambini di età < 2 anni<sup>42-44</sup>.

#### Quali malattie preveniamo con la vaccinazione esavalente?

Difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, *Haemophilus influenzae* di tipo b.

Il confronto tra l'era pre-vaccinale e i dati epidemiologici recenti dimostrano l'importante impatto nella prevenzione e controllo di ognuna di queste malattie.

#### VACCINI ESAVALENTI

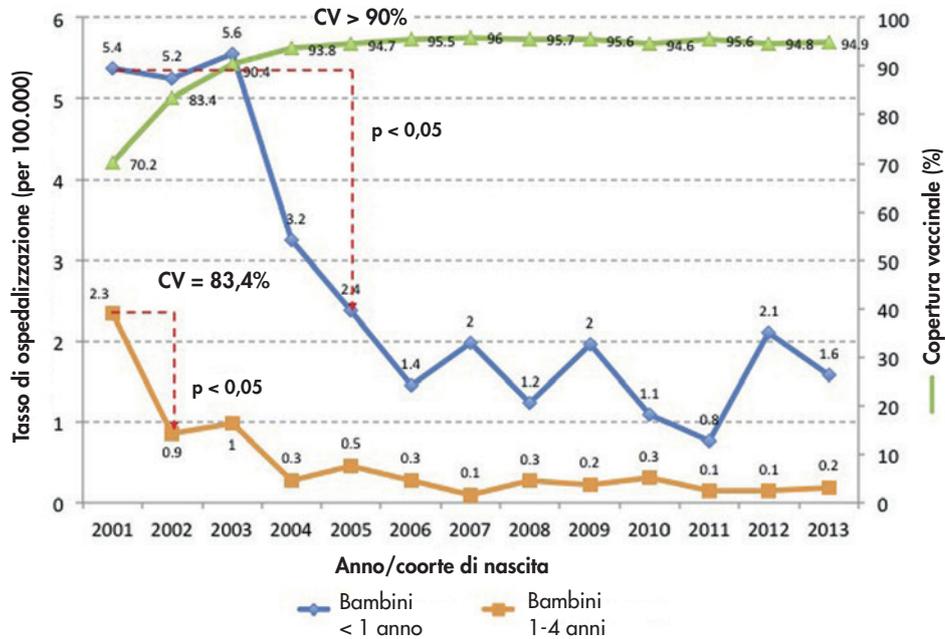
I primi vaccini combinati erano bivalenti costituiti dall'antigene difterico e da quello tetanico (DT o dT); successivamente sono stati inclusi gli antigeni della pertosse formando così i vaccini trivalenti DTPw e DTPa, contenenti rispettivamente la *Bordetella pertussis* inattivata e componenti antigeniche acellulari. Da oltre 15 anni sono disponibili i vaccini combinati esavalenti, ottenuti aggiungendo ai predetti antigeni, quelli per la poliomielite, l'epatite B e l'*Haemophilus influenzae* di tipo b. In Italia, così come nella maggior parte delle nazioni in Europa, sono la tipologia di vaccino più frequentemente impiegato per l'immunizzazione di neonati e bambini contro le predette patologie<sup>45 49</sup>.

Attualmente in Italia, sono disponibili tre vaccini combinati esavalenti: Infanrix Hexa, impiegato dal 2000; Hexyon, utilizzato dal 2013; e Vaxelis, di recente autorizzazione.

Le loro principali caratteristiche, descritte nei relativi documenti di Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) sono presentate nella Tabella III<sup>46 47 48</sup>.

**Figura 6.**

Tassi di ospedalizzazione per malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* nei bambini con età inferiore a 1 anno e nei bambini di 1-4 anni. Italia, periodo 2001-2013. Coperture vaccinali a 24 mesi nello stesso periodo di studio (da Martinelli et al., 2017, mod.)<sup>42</sup>.



### Immunogenicità delle componenti antigeniche: focus su pertosse, epatite B, Hib

Pur diversi in composizione, i tre vaccini sono sovrapponibili nella loro efficacia, risultando altamente protettivi contro le 6 malattie target. L'immunogenicità dei vaccini esavalenti è stata ampiamente studiata e di recente sono stati effettuati alcuni trial clinici di confronto: in particolare, gli studi condotti con schedula 2+1 riproducono uno schema vaccinale molto simile a quello proposto dal calendario italiano, sia per quanto riguarda l'età di impiego sia per le co-somministrazioni con i vaccini anti-pneumococcico e anti-rotavirus<sup>49 50</sup>. In questi studi, le risposte a ciascun antigene sono state valutate utilizzando dei correlati di sieroprotezione standard prestabiliti, ovvero livelli di concentrazione e titoli anticorpali che devono essere raggiunti perché si possa affermare che il vaccino ha determinato una protezione anticorpale (sieroprotezione). Fanno eccezione gli antigeni della pertosse, per la quale, non essendo disponibile un correlato o indicatore di sieroprotezione, la risposta al vaccino si valuta considerando se le concentrazioni di anticorpi specifici prodotti dopo la vaccinazione sono

superiori a quelle presenti prima della vaccinazione. I risultati dimostrano l'elevata immunogenicità di tutti gli antigeni di ciascun prodotto esavalente, con elevate percentuali di bambini sieroprotetti e valori sovrapponibili per ciascuna risposta anticorpale. Nello specifico, le percentuali di bambini sieroprotetti e che avevano risposto ai vaccini esavalenti sono risultate non-inferiori per tutte le concentrazioni anticorpali rispetto a quelle dei bambini immunizzati con vaccini in formulazione monovalente o a minor numero di valenze, ad esempio DTPa<sup>3 4</sup>. Sono disponibili dati clinici ed evidenze sulla sicurezza, persistenza anticorpale e efficacia su campo. I risultati del follow-up pluriennale degli studi clinici hanno confermato la presenza di concentrazioni protettive per ciascun anticorpo. È stata dimostrata una protezione efficace fino all'età del booster prescolare DTPa-IPV, mentre per l'epatite B le concentrazioni anticorpali risultavano a livelli protettivi fino all'età della pre-adolescenza, fornendo una protezione dal rischio di trasmissione nell'adolescente e nell'adulto. Inoltre, programmi di sorveglianza epidemiologica condotti in

**Tabella III.**

Riassunto delle principali caratteristiche dei vaccini esavalenti attualmente disponibili <sup>46-48</sup>.

	<b>Infanrix Hexa<sup>®</sup> 46</b>	<b>Hexyon<sup>®</sup> 47</b>	<b>Vaxelis<sup>®</sup> 48</b>
Hib -PRP	10 µg coniugato a tossoidi tetanico	12 µg coniugato a tossoidi tetanico	3 µg coniugato a proteina di membrana meningococco (OMP)
Pertosse	PT 25µg FHA 25µg PRN 8µg	PT 25µg FHA 25µg	PT 20µg FHA 20 µg PRN3 µg FIM type 2,3: 5 µg
Tossoidi difterico	Non meno di 30 UI * valore medio	Non meno di 20 UI * limite inferiore IC 95%	Non meno di 20 UI * limite inferiore IC 95%
Tossoidi tetanico	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI
IPV Polio	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3
Epatite B - HBsAg prodotto in	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Hansenula polymorpha</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Pronto all'uso	No	Sì	Sì
Co-somministrazioni calendario PNPV	Sì	Sì	Sì
Pretermine	Sì	Sì	Sì
Età minima	Non specificato	6 settimane	6 settimane
Età massima	Nessun limite	Nessun limite	Nessun limite
Follow-up studi di persistenza anticorpale	Sì	Sì	Sì
Dati di <i>effectiveness</i>	Sì	Sì	Al momento non disponibili

diverse nazioni come Svezia, Danimarca e Germania, su patologie come la pertosse e l'Hib, hanno confermato l'*effectiveness* dei vaccini esavalenti.

Queste informazioni sono riportate negli RCP dei due esavalenti autorizzati e impiegati da più tempo, *Infanrix hexa* e *Hexyon*, e saranno disponibili in futuro per *Vaxelis*, di più recente autorizzazione.

**Pertosse**

Tutti i vaccini combinati con componenti acellulari (Pa) contengono il tossoide della pertosse (PT). Le altre componenti antigeniche della *Bordetella pertussis*, talvolta incluse, sono: l'emoagglutinina filamentosa (FHA), la pertactina (PRN) e le fimbrie di tipo 2 e 3 (FIM). I vaccini per la pertosse non differiscono solamente per la formulazione, combinazione e concentrazione in microgrammi delle singole componenti, ma anche per le diverse modalità di produzione, come ad esempio i metodi di

detossificazione e purificazione utilizzati. Pertanto, il confronto tra i diversi vaccini Pa non può basarsi solo sul numero di componenti antigenici contenuti, anche perché il contributo alla protezione immunitaria da parte di ciascun antigene non è del tutto chiaro <sup>26</sup>.

Sicuramente, il componente indispensabile è la PT, presente in tutti i vaccini Pa e direttamente responsabile dello sviluppo di una risposta anticorpale protettiva in seguito all'immunizzazione. L'FHA potrebbe avere una relativa importanza perché è l'antigene che nel tempo è meno mutato geneticamente, al contrario della PRN le cui mutazioni hanno portato alla diffusione di ceppi pertactino-resistenti. Invece, non vi sono evidenze sul contributo di protezione immunitaria dato dalle fimbrie nel neonato, mentre sembrerebbe possano avere un ruolo quando contenute nei vaccini di richiamo per l'adulto <sup>26</sup>.

Pertanto, è ben noto che neppure l'infezione naturale con

la pertosse, che ovviamente contiene "tutte le componenti", è in grado di indurre immunità permanente<sup>24 26</sup>.

Sebbene per la pertosse non sia disponibile alcun correlato o indicatore sierologico di protezione, tutti gli antigeni del vaccino anti-pertosse acellulare presenti nei vaccini esavalenti hanno dimostrato una elevata immunogenicità negli studi clinici di confronto (sia tra esavalenti che con vaccini combinati a minor numero di componenti) in termini di presenza di livelli anticorpali superiori dopo la vaccinazione rispetto al test sierologico pre-vaccinale<sup>51</sup>.

Numerose evidenze hanno chiaramente mostrato come prevenzione e controllo della pertosse siano fondate sull'adozione di un calendario vaccinale che preveda, oltre alla vaccinazione primaria nel neonato, richiami in infanzia, adolescenza ed età adulta, questi ultimi da ripetere ogni 10 anni, e sul raggiungimento e mantenimento di elevate coperture, indipendentemente dal vaccino Pa impiegato e dal numero di componenti contenuti. In particolare, in Danimarca, dove da oltre 15 anni è impiegato un vaccino Pa con sola componente la PT, la patologia è risultata ben controllata e non si sono verificati focolai epidemici<sup>52 53</sup>. Anche in Svezia, dopo 19 anni di sorveglianza epidemiologica, la pertosse risulta controllata in modo efficace in tutta la nazione, indipendentemente dal tipo di vaccino Pa utilizzato, da 1 a 5 componenti<sup>54</sup> (Fig. 7).

Come evidenziato dal gruppo tecnico sulla pertosse dell'OMS (*WHO SAGE Working Group on pertussis vaccines*), il punto chiave nel controllo della patologia rimane il raggiungimento di elevate coperture e un calendario con adeguate tempistiche nel bambino e sufficienti richiami nell'età adulta<sup>55</sup>. Le stesse considerazioni vengono riprese dall'*American Society of Pediatrics* e dal CDC nella 12a edizione del *Pink Book*, oltre che nell'ultimo *WHO Position paper on pertussis vaccines 2015* (Tab. IV).

## Epatite B

Gli attuali vaccini anti-epatite B, sia monovalenti che combinati, contengono l'antigene di superficie del virus HBV (HBs), prodotto in cellule di lievito mediante la tecnica del DNA ricombinante. Nel caso dei vaccini esavalenti, le cellule di lievito utilizzate sono *Hansenula*

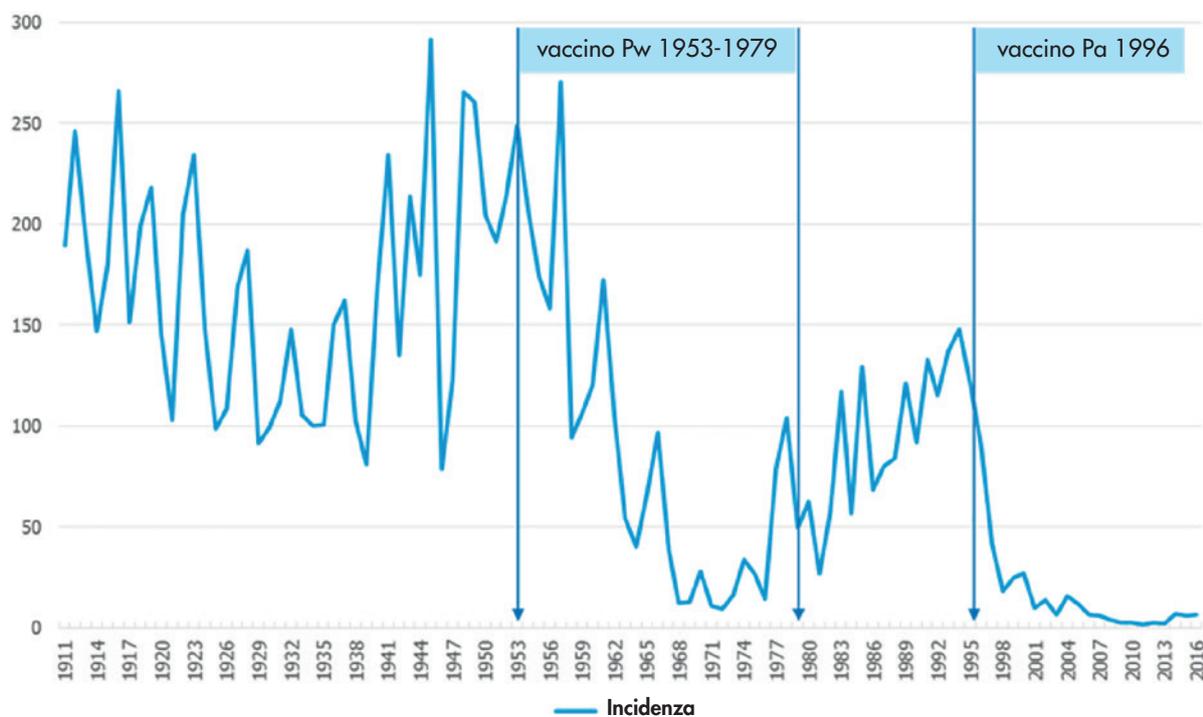
*polimorpha* e *Saccharomyces cerevisiae*: tutti gli antigeni HBs hanno dimostrato di essere altamente immunogeni, sebbene i processi di produzione differiscano nella linea cellulare utilizzata.

Negli studi clinici registrativi, sono state rilevate elevate percentuali di sieroprotezione nei bambini vaccinati, con risultati sovrapponibili nel confronto tra vaccini esavalenti e vaccino monovalente anti-epatite B (titolo anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL)<sup>49 50</sup>. Inoltre, nel follow-up degli studi clinici fino alla pre-adolescenza, gli anticorpi anti-epatite B risultano a livelli altamente protettivi in risposta alla somministrazione di una dose challenge, con importanti implicazioni per la memoria a lungo termine e protezione da possibili future infezioni<sup>46 47 56</sup>. Ulteriori studi sulle vaccinazioni per l'epatite B hanno dimostrato che, in seguito alla vaccinazione primaria effettuata nel primo anno di vita, livelli anticorpali protettivi vengono mantenuti fino all'adolescenza. Pertanto, grazie ai vaccini fino a oggi utilizzati, inclusi gli esavalenti, non risulta necessaria la somministrazione di un richiamo per l'epatite B nella popolazione generale, mentre una dose booster potrebbe essere necessaria nei soggetti a rischio e nei non-responders<sup>57 58</sup>.

## Haemophilus influenzae di tipo b (Hib)

Negli studi registrativi dei vaccini esavalenti attualmente disponibili, l'immunogenicità della vaccinazione anti-Hib è stata valutata misurando anticorpi IgG sierici contro l'antigene capsulare PRP. Le soglie fissate per la protezione a breve e a lungo termine sono, rispettivamente,  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$  e  $\geq 1$   $\mu\text{g/mL}$ . Considerando questi come valori di riferimento, le risposte contro l'antigene PRP di *Haemophilus influenzae* di tipo b hanno registrato elevati livelli di sieroprotezione nei bambini vaccinati con gli esavalenti in uso<sup>49 50</sup>.

L'efficacia del vaccino contro Hib, inoltre, è supportata da diverse evidenze derivanti da sistemi di sorveglianza nazionale che monitorano l'incidenza di casi di malattia da Hib e valutano i trend pre- e post-introduzione della vaccinazione. In Germania, un sistema *population-based* che ha integrato la sorveglianza dei ricoveri ospedalieri con la diagnosi molecolare di laboratorio ha permesso di valutare l'impatto della vaccinazione anti-Hib dopo

**Figura 7.**Incidenza della pertosse in Svezia, 1911-2016 (da Pertussis surveillance in Sweden, mod.)<sup>54</sup>.

l'introduzione di prodotti tetravalenti e pentavalenti, rispettivamente nel 1996 e 1998. I primi dati di sorveglianza relativi al biennio 1998-1999 hanno mostrato che il numero di casi di malattia da Hib nei bambini di 0-5 anni è passato da 28 a 13<sup>59</sup>. Successivamente, dati relativi a un periodo più ampio (agosto 2000 - dicembre 2004) hanno permesso di stimare l'efficacia del vaccino anti-Hib in relazione alle dosi somministrate: l'efficacia del vaccino anti-Hib è stata pari al 96,7% (IC 95%: 87,7-99,1) per il ciclo primario completo, e al 98,5% (IC 95%: 94,5-99,6) per la dose booster. Le stime di efficacia della componente anti-Hib nei vaccini esavalenti non hanno mostrato differenze significative rispetto ai vaccini combinati tetra e pentavalenti<sup>60</sup>.

Per quanto riguarda l'Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione universale contro Hib, l'incidenza di malattia invasiva causata da Hib nei bambini di età inferiore ai 5 anni è aumentata da 2,5/100.000 nel 1994 a 4,5/100.000 nel 1998, un trend molto probabilmente attribuibile all'attuazione di una sorveglianza attiva per la malattia invasiva da Hib basata su dati di laboratorio, implementata in quel periodo

in alcune regioni italiane. Dal 1999, dopo l'introduzione della vaccinazione anti-Hib con schedula 2+1, si è registrato un eccellente controllo della malattia, evidenziato dalla riduzione dei tassi di ospedalizzazione per malattia invasiva<sup>42</sup> (Fig. 5).

#### Come viene valutata l'immunogenicità e l'efficacia dei vaccini esavalenti in ogni loro singola componente antigenica?

I vaccini esavalenti sono stati studiati in trial clinici in cui l'immunogenicità di ogni singola componente antigenica è stata valutata in base alla produzione di anticorpi specifici. Tutte le componenti antigeniche dei tre esavalenti hanno dimostrato un'elevata immunogenicità, determinando produzione di concentrazioni anticorpali a livelli protettivi. Ulteriore conferma è data dai risultati del follow-up degli studi clinici che dimostrano la persistenza anticorpale e la memoria immunitaria. In aggiunta, i risultati dei programmi di sorveglianza epidemiologica raccolti durante l'impiego dei vaccini combinati, inclusi gli esavalenti da più tempo disponibili, hanno dimostrato una elevata efficacia reale nel prevenire le malattie target.

**Tabella IV.****Raccomandazioni ed evidenze di impiego dei vaccini Pa<sup>a,f</sup>.**

Plotkin et al., 2013 <sup>a</sup> .	Programmi di sorveglianza nazionali hanno dimostrato l'efficacia di ogni vaccino Pa nel raggiungere un eccellente controllo della pertosse
WHO, 2016 <sup>b</sup>	Studi long-term di sorveglianza nazionali condotti in Svezia e Danimarca, dove vengono usati anche vaccini a 1 e 2 componenti, hanno dimostrato alti livelli di effectiveness nel prevenire la pertosse indipendentemente dal contenuto antigenico dei diversi vaccini Pa utilizzati. Tutti i vaccini Pa polivalenti hanno dimostrato alti livelli di effectiveness nel prevenire la pertosse indipendentemente dagli Pa in questi contenuti
WHO SAGE Working Group, 2014 <sup>c</sup>	Non ci sono sufficienti evidenze per concludere che un tipo di vaccino Pa è superiore rispetto agli altri. Invece, i dati disponibili rafforzano l'importanza di raggiungere e mantenere alte coperture e di implementare adeguati schedule e calendari vaccinali
CDC Pink Book, 2015 <sup>d</sup>	L'efficacia dei diversi vaccini Pa varia tra 80 e 85% mentre i rispettivi intervalli di confidenza di questi si sovrappongono tra loro, suggerendo che nessuno dei vaccini Pa è significativamente più efficace degli altri
American Academy of Pediatrics, 1997 <sup>e</sup>	Sebbene i diversi vaccini Pa disponibili differiscano nella loro formulazione dagli antigeni della pertosse, la loro efficacia è simile
Gabutti, Azzari, Bonanni et al., 2015 <sup>f</sup>	È importante tener presente che l'uso degli attuali vaccini polivalenti con Pa ha permesso il raggiungimento e mantenimento di alte coperture vaccinali che, indipendentemente dal tipo di vaccino e dal numero di Pa in questi contenuti, è il fattore chiave per interventi vaccinali di successo con la pertosse

<sup>a</sup> Plotkin, et al. *Vaccines*. 6<sup>th</sup> ed. Scotland: Elsevier/Saunders 2013; <sup>b</sup> World Health Organization. *WHO position paper on pertussis vaccines 2015*. *Vaccine* 2016;34:1423-5; <sup>c</sup> WHO SAGE Working Group on pertussis vaccines. 2014; <sup>d</sup> CDC Pink Book. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 2015. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf); <sup>e</sup> American Academy of Pediatrics. *Acellular pertussis vaccine: recommendations for use as the initial series in infants and children*. *Pediatrics* 1997;99; <sup>f</sup> Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, et al. *Pertussis: current perspectives on epidemiology and prevention*. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11.

**CO-SOMMINISTRAZIONE CON ALTRI VACCINI**

La sicurezza e l'immunogenicità dei vaccini esavalenti non presentano variazioni significative quando essi sono co-somministrati con altri vaccini previsti dal calendario vaccinale dell'infanzia<sup>61</sup>. Gli studi clinici dei tre prodotti esavalenti hanno dimostrato elevati standard di immunogenicità e sicurezza della schedula esavalente 2+1 in co-somministrazione con vaccino anti-pneumococcico e anti-rotavirus<sup>648 49</sup>. L'ulteriore sviluppo clinico ha inoltre confermato la co-somministrabilità con vaccini quali il coniugato anti-meningococcico, l'anti-morbillo, parotite, rosolia e anti-varicella. Le indicazioni per tutte le possibili co-somministrazioni sono riportate nei relativi RCP<sup>46 47 48</sup>.

In generale, come raccomandato nella guida del CDC sulle co-somministrazioni, tutti i vaccini possono essere somministrati nella stessa seduta, senza alcun limite nel numero (se per iniezione, in siti separati), a meno che non siano presenti esplicite controindicazioni riportate in RCP<sup>62 63</sup>.

**Come avviene la co-somministrazione?**

In generale, tutti i vaccini possono essere somministrati nella stessa seduta, a meno di esplicite controindicazioni. Questa modalità di impiego è stata studiata negli studi clinici e ha dimostrato un elevato profilo di sicurezza ed efficacia.

**SICUREZZA DEI VACCINI ESAVALENTI**

I vaccini possono essere considerati tra i prodotti farmaceutici più controllati e sicuri. Prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dell'introduzione nei programmi di immunizzazione, sono sottoposti a diverse fasi di valutazione della sicurezza ed efficacia. Una volta autorizzati, i processi produttivi sono oggetto di controlli accurati e continui e i presunti eventi avversi sono costantemente monitorati e analizzati, al fine di garantire all'intera popolazione vaccini sicuri e di alta qualità. Inoltre, la produzione dei vaccini è controllata nel rispetto di standard indicati da organismi internazionali quali l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'OMS.

Sebbene i vaccini attualmente utilizzati nei programmi di immunizzazione siano sicuri ed efficaci, essi, come tutti i farmaci, non sono esenti da possibili eventi avversi, se pur rari, a seguito della vaccinazione. Viene definito evento avverso a vaccinazione (AEFI: *adverse events following immunization*) "qualsiasi evento clinico avverso che si verifica successivamente alla somministrazione di un vaccino e che non ha necessariamente un rapporto causale con l'uso del vaccino" <sup>64</sup>.

I risultati delle analisi dei *safety report* raccolti negli studi clinici sui prodotti esavalenti hanno dimostrato una buona tollerabilità di questi vaccini, confermata sia dai follow-up degli studi che dai sistemi di sorveglianza post-commercializzazione di fase IV. I risultati della sicurezza dei vaccini esavalenti sono inclusi nei relativi RCP <sup>46-48</sup>.

In generale, è stato registrato un tasso più elevato, ma non clinicamente significativo, di febbre e sintomi locali (da lievi a moderati, e comunque transitori) rispetto ai vaccini con minore numero di componenti. Tuttavia, l'impiego di vaccini combinati esavalenti risulta nel complesso più sicuro perché, sottoponendo il bambino a una sola iniezione anziché a sei, si riduce la frequenza totale delle reazioni, il che si verifica anche per la co-somministrazione con altri vaccini previsti per l'infanzia <sup>5 65 66</sup>.

Dati dettagliati sulla sorveglianza post-commercializzazione dei vaccini in Italia ci derivano dall'ultimo rapporto dell'AIFA, che riassume le attività di sorveglianza post-marketing sui vaccini condotte in Italia nell'anno 2016 <sup>67</sup>. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino esavalente, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2016 sono state 1.127. Le reazioni gravi sono state 188, il 16,7% delle segnalazioni sospette incluse nell'RNF. La maggior parte delle segnalazioni (n. 845, 75%) si riferisce alla somministrazione contemporanea di esavalente e altri vaccini (in particolare il vaccino contro lo pneumococco), coerentemente con la co-somministrazione prevista dal calendario vaccinale.

Come per gli altri vaccini, la maggior parte delle reazioni sono di natura lieve e transitoria. Le dieci reazioni segnalate dopo vaccino esavalente in ordine di frequenza sono descritte nella Tabella V.

In merito alla SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*),

nel Rapporto si ribadisce che non vi è alcuna evidenza di relazione causale tra l'esposizione ai vaccini e la SIDS, e che l'incidenza di questa è la stessa sia in presenza che in assenza di vaccinazione. Il fatto che una SIDS si possa verificare a breve distanza dalla vaccinazione non implica, quindi, alcun rapporto di causa effetto.

Ulteriore supporto a un utilizzo sicuro dei vaccini è la Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni, inclusa quella esavalente, in cui vengono distinte le controindicazioni reali da quelle false <sup>68</sup> (Tab. VI).

### Come viene valutata la sicurezza dei vaccini esavalenti?

La sicurezza dei vaccini esavalenti è stata studiata nei trial clinici che vengono condotti prima dell'autorizzazione all'impiego. Il monitoraggio post-marketing condotto dall'AIFA, assicurato per tutto il periodo in cui i vaccini vengono utilizzati, ha confermato l'elevata sicurezza dei vaccini esavalenti.

### Tabella V.

Prime dieci reazioni segnalate in ordine di frequenza dopo somministrazione di esavalenti nel 2016 <sup>67</sup>.

Tipo di reazione	Frequenza (n°)
Piressia	618
Iperpiressia	146
Pianto	124
Irritabilità	100
Sonnolenza	91
Tumefazione in sede di vaccinazione	55
Eritema in sede di vaccinazione	51
Dolore in sede di vaccinazione	49
Agitazione	41
Diarrea	40

### CONSIDERAZIONI PRATICHE

#### Il riassunto delle caratteristiche del prodotto: precisazioni sulla terminologia

La terminologia usata negli RCP dei vaccini, talvolta fonte di confusione interpretativa, è stata di recente ap-

**Tabella VI.**

Controindicazioni (vere e false) e precauzioni all'utilizzo della vaccinazione esavalente <sup>68</sup>.

Difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio, Hib (esavalente)		
<p><b>Controindicazioni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose</li> <li>– reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino</li> </ul> <p><b>Controindicazioni temporanee</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– encefalopatia non attribuibile ad altra causa entro sette giorni dalla somministrazione di una precedente dose di esavalente fino a chiarimento della causa o stabilizzazione della malattia</li> </ul>	<p><b>Precauzioni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– encefalopatie ed encefalopatie epilettiche prococi, inclusa la S. di West, fino a quando l'eziologia non è stata definita o il quadro clinico non può essere considerato stabilizzato</li> <li>– S. di Guillain-Barré e sindromi correlate entro sei settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino</li> <li>– malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre</li> <li>– nevrite periferica dopo la somministrazione di una precedente dose</li> <li>– orticaria generalizzata immediata dopo somministrazione di una precedente dose</li> <li>– prematurità estrema</li> <li>– reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)</li> <li>– reazione da immunocomplessi (es. Arthus) dopo somministrazione di precedente dose</li> </ul>	<p><b>False controindicazioni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– anamnesi positiva per convulsioni febbrili</li> <li>– disturbi neurologici stabilizzati (es. convulsioni ben controllate, paralisi cerebrale, ritardo dello sviluppo)</li> <li>– episodio di ipotonia-iporesponsività nelle 48 ore successive la somministrazione di una precedente dose di esavalente</li> <li>– febbre oltre 40,5°C dopo una precedente dose di esavalente</li> <li>– pianto persistente e incontrollato per più di tre ore dopo una precedente somministrazione di esavalente</li> <li>– precedenti familiari di SIDS</li> <li>– prematurità non estrema</li> <li>– storia di reazione locale estesa dopo precedente dose</li> <li>– storia clinica di pertosse</li> <li>– storia familiare di convulsioni</li> <li>– storia familiare di eventi avversi dopo una somministrazione di Pa o Pw</li> </ul>

profondita in un documento di chiarimento redatto da esperti di Società Scientifiche del Board Calendario per la Vita <sup>69</sup>. Le precisazioni fatte in quel documento vengono di seguito riportate.

Una delle parti fondamentali è il paragrafo 4.1 che stabilisce le indicazioni di utilizzo del vaccino, anche con valore medico-legale. Il paragrafo 4.2 indica la posologia e il modo di somministrazione dei vaccini. Gli altri paragrafi contengono specifiche sui gruppi di popolazione nei quali sono stati effettuati gli studi di efficacia e sicurezza, dati su interazioni con altri farmaci (paragrafo 4.5) e sulle proprietà farmacodinamiche (paragrafo 5.1). Le informazioni contenute in questi paragrafi non vanno confuse con le indicazioni del vaccino. Ad esempio, relativamente all'età di impiego, i vaccini esavalenti hanno come indicazione "a partire dalle 6 settimane di vita", senza un limite superiore di utilizzo. Considerando che contengono una dose di antigeni "pediatrica", anche se questa indicazione non è contenuta in scheda tecnica, il loro uso è raccomandato fino a 7 anni di età. Come logico, sia i vaccini sia i farmaci utilizzati in campo terapeutico sono studia-

ti solitamente nelle fasce di età in cui è previsto il loro maggiore utilizzo. Tuttavia, il fatto che un vaccino abbia studi di sicurezza fino, ad esempio, a 15/24/36 mesi non ne preclude l'utilizzo in fasce di età superiore, come del resto riportato nelle indicazioni per i vaccini esavalenti e opportunamente precisato anche dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

Un ulteriore esempio è quello dell'impiego in particolari gruppi di bambini, come i nati pretermine. In questo caso, sebbene non sia presente una indicazione specifica al paragrafo 4.1, la somministrabilità è confermata sia dall'assenza di relative controindicazioni (paragrafo 4.3) sia dalla presenza di specifiche precauzioni relative ai nati molto prematuri, ugualmente riportate negli RCP dei tre vaccini esavalenti (paragrafo 4.4). Inoltre, come indicato dall'AIFA nel Bollettino di Informazione sui Farmaci, è definito *off-label* l'impiego nella pratica clinica di farmaci, o anche vaccini, già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato <sup>70</sup>. Pertanto, tenendo anche conto della normativa vigente che regola l'uso *off-label* dei medici-

nali e l'osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate (art. 3 D.Lgs. 17 febbraio 1998, convertito in legge 8 aprile 1998)<sup>71</sup>, possiamo concludere che tutti e tre i vaccini esavalenti possono essere utilizzati fino a 7 anni di età e che possono essere utilizzati in bambini nati prematuri. In sostanza, l'utilizzo degli esavalenti nei nati prematuri e in tutti i soggetti fino a 7 anni è da considerarsi come impiego *on-label*, cioè adeguato a quanto previsto in RCP.

### Schedula e posologia specifica

I risultati ottenuti negli studi condotti con schedula 2+1, con somministrazioni al 3°, 5° e 11°-13° mese di età, hanno dimostrato che le risposte anticorpali raggiungono elevati livelli di sieroprotezione per tutti gli antigeni dei tre esavalenti<sup>49 50</sup>.

I due esavalenti da più tempo autorizzati e impiegati con schedula 2+1 hanno dimostrato di prevenire le sei malattie per le quali determinano immunità, riscontro ottenuto dal follow-up degli studi clinici e dall'analisi dei programmi di sorveglianza epidemiologica<sup>46 47 48</sup>.

### Età di impiego e recupero degli inadempienti

Tutti i vaccini esavalenti sono indicati in tutti i bambini a partire dalle 6 settimane di età e, come descritto in RCP, non è presente alcun limite di età superiore.

Le raccomandazioni del Board del Calendario per la Vita per il recupero delle vaccinazioni nei bambini inadempienti sono state ribadite dal Ministero della Salute: l'impiego dei vaccini esavalenti è raccomandato fino a 7 anni di età. Entrambi, Board e Ministero, raccomandano agli operatori di proporre ai genitori, quale prima scelta, la somministrazione del vaccino esavalente (Tab. VII), in quanto esso consente di ridurre al minimo il numero delle sedute e il numero delle somministrazioni e di minimizzare anche i possibili effetti collaterali<sup>69 72</sup>.

Le raccomandazioni del Board e del Ministero della Salute sono in linea con quelle contenute nel position paper sulle vaccinazioni della Società Italiana di Farmacologia (SIF), redatto insieme alla Società Italiana di Pediatria (SIP), di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SITI), alla Federazione dei Medici Pediatri di Famiglia (FIMP) e a quella dei Medici di

Medicina Generale (FIMMG). Il documento, approvato dall'Istituto Superiore di Sanità, raccomanda l'impiego fino a 7 anni dei vaccini che contengono antigeni in concentrazione pediatrica, come gli esavalenti.

Anche l'ECDC (Tab. VIII) e l'OMS (Tab. IX) raccomandano l'impiego dei vaccini pediatrici, come gli esavalenti, nei bambini più grandi, in linea con le indicazioni dell'EMA su questa tipologia di vaccini<sup>73 74</sup>.

Pertanto, l'impiego dei vaccini esavalenti è supportato:

- dalle evidenze degli studi registrativi (efficacia e sicurezza) condotti nei gruppi di popolazione che comprendono le fasce di età in cui è previsto il loro maggiore utilizzo;
- dall'esperienza di vaccini combinati con simile formulazione, come ad esempio i tetravalenti, già studiati e indicati fino a età più elevate (DTPa-IPV fino a 12 anni di età);
- dagli studi di farmacovigilanza e sorveglianza post-marketing;
- dalle raccomandazioni di società scientifiche, organizzazioni internazionali e dal Ministero della Salute.

### Vaccinazione nei nati pretermine

L'OMS definisce come pretermine il bambino nato prima della 37ª settimana di gestazione; inoltre, la prematurità si distingue in lieve, media e grave in base all'età gestazionale alla nascita (Tab. X)<sup>75</sup>.

Nel calendario vaccinale del PNPV non viene fatta alcuna differenza tra nati a termine e prematuri, indicando che tutti i bambini vengano vaccinati con esavalente dal 3° mese di vita<sup>9</sup>.

I risultati di una recente revisione della letteratura hanno confermato che tutte le vaccinazioni, monovalenti e combinate, danno sufficiente garanzia di protezione quando somministrate nei nati pretermine, con la sola eccezione del vaccino monovalente contro l'epatite B che, quando somministrato alla nascita (nati da madri HBsAg positive), conferisce una risposta immunitaria inferiore e va ripetuto a un mese di vita per ottenere una protezione adeguata. Concentrazioni di anti-HBs sufficienti e protettive vengono prodotte dai bambini nati pretermine al completamento della schedula vaccinale esavalente a 9-12 mesi di vita<sup>76</sup>.

**Tabella VII.**Prima scelta per il recupero delle vaccinazioni nei bambini inadempienti rispetto al decreto sull'obbligo vaccinale <sup>69</sup>.

<b>BAMBINI DA 0 A 7 ANNI</b> <b>OPZIONE 1 (PRIMA SCELTA PREFERIBILE)</b> <b>3 visite, 4 somministrazioni</b>		
<b>Vaccino</b>	<b>Esavalente (DTPa IPV EpB Hib)</b>	<b>Tettravalente (morbillo, parotite, rosolia ± varicella)</b>
<b>Nome commerciale</b>	<b>Infarix Hexa Hexyon Vaxelis</b>	<b>Mmrvaxpro/Priorix Proquad/Priorix tetra</b>
Primo accesso	X	X
Secondo accesso (dopo due mesi dal primo)	X	
Terzo accesso (dopo sei mesi dal secondo)	X	(X)

La vaccinazione anti-varicella è obbligatoria per i nati dal 2017 dopo il compimento del 12° mese di vita; può essere comunque effettuata se richiesta a tutti gli appartenenti alle coorti di nascita interessate proponendo il vaccino quadrivalente MPRV (o MPR+V) invece di MPR. (X): indica che il terzo accesso per l'esavalente può essere utilizzato per effettuare la seconda dose di MPR(V) nei bambini che hanno già superato i 6 anni. Nei più piccoli, la seconda dose può essere effettuata, come da calendario, al 5°-6° anno di vita.

**Tabella VIII.**Raccomandazioni ECDC per il recupero delle vaccinazioni <sup>73</sup>.

<b>Malattia/fascia di età</b>	<b>Bambini e adolescenti (&lt; 18 anni)</b>	<b>Adulti (&gt; 18 anni)</b>
Difterite, tetano, pertosse, polio, Hib	Somministrare a individui ≥ 2 mesi 3 dosi di vaccini contenenti DTPa-IPV-Hib (componente Hib solo per bambini < 6 anni, a meno di altre raccomandazioni specifiche per Paese), almeno a un mese di distanza, seguiti da una dose di richiamo secondo le Linee Guida nazionali. I vaccini combinati pentavalenti ed esavalenti sono autorizzati fino a 6 anni di età	Somministrare a tutti gli adulti tre dosi di dTPa-IPV contenenti vaccini secondo le Linee Guida nazionali

Inoltre, i risultati della sorveglianza epidemiologica delle malattie invasive da Hib in Toscana nel 2007-2017, periodo in cui è stato impiegato prima Infarix Hexa e dopo Hexyon in tutti i bambini, inclusi i nati pretermine, hanno dimostrato che entrambi i vaccini esavalenti sono sicuri ed efficaci, non essendo stato registrato alcun caso di malattia tra i bambini vaccinati nel periodo in studio (se si eccettua un bambino con difetto anticorpale congenito, incapace di produrre anticorpi a livelli protettivi) <sup>77</sup>.

I tre esavalenti non presentano un'indicazione specifica al punto 4.1 dell'RCP relativa ai nati pretermine. Gli RCP di Infarix hexa e di Vaxelis riportano la presenza di dati clinici sulla somministrazione nei prematuri, sebbene su

un numero limitato di neonati. Hexyon non dispone di dati specifici sui nati pretermine in scheda tecnica, ma sono stati raccolti dati di utilizzo e di *effectiveness* in un programma di sorveglianza epidemiologica in Toscana. A riprova del fatto che l'impiego dei tre esavalenti rispetta pienamente le indicazioni terapeutiche autorizzate, gli RCP dei tre vaccini riportano al punto 4.4 (*Avvertenze speciali e precauzioni di impiego*) le medesime informazioni sui nati "molto pretermine", cioè nati prima della 28ª settimana e con anamnesi positiva di insufficienza respiratoria. In questi bambini, infatti, considerato il rischio potenziale di insorgenza di apnea, è necessario monitorare la respirazione in ambito ospedaliero per le 48-72 ore successive alla sommi-

**Tabella IX.**Raccomandazioni OMS per il recupero delle vaccinazioni <sup>74</sup>.

Antigene	Età della prima dose	Dosi in serie primarie (minimo intervallo tra dosi)	Serie primarie interrotte	Dosi per coloro che iniziano tardi la vaccinazione		Booster
				Se ≤ 12 mesi di età	Se > 12 mesi di età	
<b>Raccomandazioni per tutti i programmi di immunizzazione</b>						
Vaccini contenenti DTP	6 sett. (minimo)	3 dosi (4 sett.)	Riprendere senza ripetere la dose precedente	3 dosi	3 dosi con un intervallo di almeno 4 sett. tra la 1a e la 2a dose e 6-12 mesi tra la 2a e la 3a dose (se > 7 anni usare solo Pa contenente vaccino; se > 4 anni Td contenente vaccino è preferito e dovrebbe essere usato solo per > 7 anni)	3 boosters: 12-23 mesi (vaccini contenenti DTP); 4-7 anni (Td contenente vaccino); e 9-15 anni (Td contenente vaccino) Se la vaccinazione antitetanica è iniziata in adolescenza o età adulta, occorrono solo 5 dosi per la protezione permanente

sett.: settimana; IPV: vaccino antipolio inattivato; bOPV: vaccino antipolio orale bivalente; DTP: vaccino contro difterite, tetano e pertosse; Pa: vaccino acellulare; Td: vaccino contro tetano/difterite.

nistrazione. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rinviata <sup>46-48</sup>.

Queste precauzioni sono valide per tutti i vaccini pediatrici somministrabili nei neonati e per i quali è previsto anche l'impiego nei pretermine, inclusi i molto prematuri. Pertanto, tutti i vaccini esavalenti possono essere impiegati nei nati pretermine, con schedula 2+1 e rispettando le stesse tempistiche dei nati a termine, senza ritardare l'immunizzazione.

**Vaccinazione nei nati da madre HBsAg positiva**

I vaccini esavalenti disponibili riportano in RCP la possibilità di impiego nei bambini nati da madri HBsAg positive <sup>46 47 48</sup>. Il calendario del PNPV 2017-2019 prevede la vaccinazione monovalente per l'epatite B alla nascita e a 30 giorni di vita. In questi bambini, la serie vaccinale prosegue con la schedula 2+1 dell'esavalente <sup>9</sup>. Come dimostrato da una revisione di studi clinici, questo schema garantisce la produzione di concentrazioni anticorpali protettive in tutti i bambini, inclusi i nati pretermine <sup>76</sup>.

**Intercambiabilità**

Data l'esistenza di vaccini combinati contenenti componenti leggermente diverse, spesso gli operatori si chiedono come proseguire il ciclo se il precedente vaccino somministrato è sconosciuto o non è più disponibile al momento della somministrazione della dose successiva.

In generale, è preferibile continuare la schedula vaccinale con lo stesso prodotto con il quale è stata iniziata l'immunizzazione <sup>78</sup>. Sebbene sia possibile, se non espressamente controindicato in scheda tecnica, utilizzare un vaccino esavalente diverso rispetto a quello impiegato nella dose precedente della schedula, è opportuno che siano disponibili dati relativi di sicurezza ed efficacia, e che questa modalità di impiego sia descritta in RCP <sup>5 46-48</sup>.

A oggi, solamente l'esavalente Hexyon possiede questi requisiti, e le relative modalità di impiego sono così descritte in RCP.

**Modalità di preparazione: siringa pre-riempita o da ricostituire**

Mentre Hexyon e Vaxelis sono disponibili in formulazione *fully-liquid*, cioè in siringa pre-riempita e

**Tabella X.**Classificazione dei nati pretermine in settimane di gestazione <sup>75</sup>.

Classificazione prematurità	Settimane di gestazione
Lieve	da 32 a < 37
Media	da 28 a 32
Grave	< 28

pronta all'uso, Infanrix hexa richiede, prima della somministrazione, la ricostituzione nella siringa principale dell'antigene per l'Hib, contenuto invece in un flaconcino <sup>46-48</sup>.

Diversi studi hanno confrontato queste tipologie di vaccino, con risultati di riduzione di circa 5 volte del rischio di possibili errori nella preparazione e con dimezzamento del tempo di somministrazione per quelli in formulazione in siringa pre-riempita rispetto ai vaccini che richiedono un processo di ricostituzione <sup>79-82</sup>.

**CONCLUSIONI**

In considerazione di quanto descritto ed evinto dalla letteratura e dagli studi registrativi dei vaccini esavalenti, insieme alle recenti raccomandazioni sul loro utilizzo del Board del Calendario per la Vita, si può concludere che:

- i vaccini combinati permettono di ridurre il numero di somministrazioni e quindi la frequenza di reazioni locali al sito di iniezione e di pianto, oltre a ridurre il numero di visite e accessi necessari per il completamento del calendario vaccinale;
- studi clinici hanno dimostrato che i tre vaccini esavalenti hanno un elevato profilo di immunogenicità e sicurezza;

- i vaccini esavalenti possono essere co-somministrati nella stessa seduta vaccinale con i vaccini anti-pneumococcico e anti-rotavirus, come previsto nel calendario del PNPV;
- i vaccini esavalenti possono essere somministrati nei nati pretermine con schedula 2+1, senza ritardare l'inizio del ciclo di immunizzazione; inoltre, per i nati gravemente prematuri (cioè nati prima della 28<sup>a</sup> settimana di gestazione) e con insufficienza respiratoria vanno seguite le precauzioni di impiego descritte in RCP;
- due vaccini esavalenti presentano in RCP dati di persistenza anticorpale, dimostrata dal follow-up degli studi clinici (fino a 9-11 anni per gli anticorpi anti-HBs) e dati di *effectiveness* dai programmi di sorveglianza epidemiologica; per il terzo vaccino, di più recente autorizzazione, gli stessi dati saranno disponibili tra alcuni anni;
- tutti gli esavalenti sono altamente efficaci nel prevenire la pertosse, come dimostrato dai relativi programmi di sorveglianza; la vaccinazione della mamma in gravidanza risulta l'intervento più efficace per la prevenzione della malattia nei primi mesi di vita;
- non ci sono differenze di immunogenicità tra le diverse formulazioni di antigeni;
- è preferibile continuare la schedula con lo stesso vaccino con il quale è stata iniziata, mentre l'eventuale intercambiabilità è opportuno sia indicata in RCP;
- la formulazione in siringa pre-riempita riduce il rischio di possibili errori e il tempo di preparazione e somministrazione.

## Bibliografia

- 1 Agenzia Italiana del Farmaco. *Vaccinazioni come strumento di sanità pubblica: le conclusioni del Consiglio UE*. [www.aifa.gov.it/content/vaccinazioni-come-strumento-di-sanita%27-pubblica-le-conclusioni-del-consiglio-ue](http://www.aifa.gov.it/content/vaccinazioni-come-strumento-di-sanita%27-pubblica-le-conclusioni-del-consiglio-ue).
- 2 Skibinski D, Baudner B, Singh M, et al. *Combination vaccines*. *J Global Infectious Diseases* 2011;3:63.
- 3 Decker MD. *Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice*. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(Suppl 11):S10-8.
- 4 Maman K, Zöllner Y, Greco D, et al. *The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence*. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2132-41.
- 5 Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, et al. *New perspectives for hexavalent vaccines*. *Vaccine* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.063>.
- 6 Vidor E, Soubeyrand B. *Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools*. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1575-82.
- 7 Plotkin S, Robinson J, Cunningham G, et al. *The complexity and cost of vaccine manufacturing - an overview*. *Vaccine* 2017;35:4064-71.
- 8 Rizzo C, Filia A, Rota MC (ISS Epicentro). *Obbligo vaccinale: cos'è e perché è importante*. [www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinale.asp](http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinale.asp).
- 9 Ministero della Salute. *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019*.
- 10 *Diphtheria - Annual Epidemiological Report for 2015*. [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-diphtheria.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-diphtheria.pdf).
- 11 ISS Epicentro. *Difterite, aggiornamenti*. [www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/aggiornamenti.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/aggiornamenti.asp).
- 12 ISS Epicentro. *Difterite in Italia*. [www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/DifteriteItalia2017.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/DifteriteItalia2017.asp).
- 13 Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. *Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing Corynebacterium diphtheriae biovar mitis in the United Kingdom, 2003-2012*. *Euro Surveill* 2014;19:20819.
- 14 Monaco M, Mancini F, Ciervo A, et al. *La difterite: è ancora una malattia da sorvegliare?* *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28:3-8.
- 15 ECDC. *Tetanus, annual epidemiological report for 2015*. [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-tetanus.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-tetanus.pdf).
- 16 Epicentro. *"I vaccini? Funzionano!"*. *Settimana europea e mondiale delle vaccinazioni 2017*. [www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/SettimanaVaccinazioni2017.asp](http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/SettimanaVaccinazioni2017.asp).
- 17 Filia A, Bella A, Hunolstein C, et al. *Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults*. *Vaccine* 2014;32:639-44.
- 18 Epicentro. *Tetano. Aspetti epidemiologici. In Italia*. [www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/EpidItalia.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/EpidItalia.asp).
- 19 CDC Pink Book. *Pertussis Chapter*. 2012. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf).
- 20 Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, et al. *Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004*. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:194-8.
- 21 Stefanelli P, Buttinelli G, Vacca P, et al. *Severe pertussis infection in infants less than 6 months of age: clinical manifestations and molecular characterization*. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1073-7.
- 22 Berbers GAM, de Greeff SC, Mooi FR. *Improving pertussis vaccination*. *Hum Vaccin* 2009;5:497-503.
- 23 Fedele G, Carollo M, Palazzo R, et al. *Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants*. *Infection* 2017;45:171-8.
- 24 Gabutti G, Rota MC. *Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy*. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:4626-38.
- 25 ECDC. *Pertussis, annual epidemiological report for 2015*. [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-pertussis.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-pertussis.pdf).
- 26 Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, et al. *Pertussis, current perspectives on epidemiology and prevention*. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:108-17.
- 27 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:131-5.
- 28 Bull World Health Organ. *Europe to be certified free of polio*. *PMCID* 2002;80:688.
- 29 ISS Epicentro. *Poliomielite*. [www.epicentro.iss.it/problemi/polio/aggiornamenti.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/polio/aggiornamenti.asp).
- 30 Ministero della Salute. *Poliomielite*. [www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?lingua=italiano&id=117&area=Malattie\\_infettive](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=117&area=Malattie_infettive).
- 31 ISS Epicentro. *Vaccini e vaccinazioni*. [www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinaleStoria.asp](http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinaleStoria.asp).
- 32 ECDC. *Polio, annual epidemiological report ECDC 2016*.
- 33 Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, et al. *The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state*. *Proc Biol Sci* 1993;253:197-201.
- 34 Hatzakis A, Wait S, Bruix J, et al. *The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J Viral Hepat* 2011;18(Suppl 1):1-16.

- <sup>35</sup> Legge 27 maggio 1991, n. 165. *Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite virale B*. GU n.127 del 1-6-1991.
- <sup>36</sup> ISS Epicentro. *Epatite virale - aspetti epidemiologici*. [www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp).
- <sup>37</sup> AUSL Modena. *Epatite B. La malattia*. [www.ausl.mo.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/8125](http://www.ausl.mo.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/8125).
- <sup>38</sup> Romanò L, Paladini S, Zanetti A. *Twenty years of universal vaccination against Hepatitis B in Italy: achievements and challenges*. *J Public Health Res* 2012;1:126-9.
- <sup>39</sup> Epicentro. *Epatiti virali. Aspetti epidemiologici, Italia*. [www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp).
- <sup>40</sup> World Health Organization. *Haemophilus influenzae type B. Disease burden*. [www.emro.who.int/health-topics/haemophilus-influenzae-type-b/disease-burden.html](http://www.emro.who.int/health-topics/haemophilus-influenzae-type-b/disease-burden.html).
- <sup>41</sup> Whittaker R, Economopoulou A, Dias J, et al. *Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 2007-2014*. *Emerg Infect Dis* 2017;23:396-404.
- <sup>42</sup> Martinelli D, Azzari C, Bonanni P, et al. *Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination on hospitalization for invasive disease in children fifteen years after its introduction in Italy*. *Vaccine* 2017;35:6297-6301.
- <sup>43</sup> Istituto Superiore Sanità. *Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 16 novembre 2016*. [www.iss.it/binary/mabi/cont/Report\\_MBI\\_20161116\\_v11.pdf](http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20161116_v11.pdf).
- <sup>44</sup> SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. *I vaccini e le vaccinazioni*. [www.igienistionline.it/docs/2017/09sif.pdf](http://www.igienistionline.it/docs/2017/09sif.pdf).
- <sup>45</sup> Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, et al. *Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age*. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:76-85.
- <sup>46</sup> *Infanrix hexa*, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- <sup>47</sup> *Hexyon*, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- <sup>48</sup> *Vaxelis*, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- <sup>49</sup> Vesikari T, Silfverdal S, Jordanov E, et al. *A randomized, controlled study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3-, 5- and 11- to 12-month schedule*. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:87-93.
- <sup>50</sup> Silfverdal S, Icardi G, Vesikari T, et al. *A phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months*. *Vaccine* 2016;34:3810-6.
- <sup>51</sup> Corsello G. *La pertosse: una malattia che si sconfigge con adeguate coperture vaccinali*. *RIAP* 2017;3:1-8.
- <sup>52</sup> Hviid A, Stellfeld M, Andersen P, et al. *Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark*. *Vaccine* 2004;22:3530-4.
- <sup>53</sup> Thierry-Carstensen B, Dalby T, Stevner M, et al. *Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults - a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience*. *Vaccine* 2013;31:5178-91.
- <sup>54</sup> *Pertussis surveillance in Sweden. Nineteen-year report*. [www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/65ed8f6dbdab4999bc358fcd9b657e77/pertussis-sweden-nineteen-year-report.pdf](http://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/65ed8f6dbdab4999bc358fcd9b657e77/pertussis-sweden-nineteen-year-report.pdf).
- <sup>55</sup> SAGE Working Group. *Report on pertussis vaccines*. [www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1\\_Pertussis\\_report\\_final.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf).
- <sup>56</sup> Bialek S, Bower W, Novak R, et al. *Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth a 15-year follow-up study*. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:881-5.
- <sup>57</sup> But DY-K, Lai C-L, Limb W-L, et al. *Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children*. *Vaccine* 2008;26:6587-91.
- <sup>58</sup> European Consensus Group on Hepatitis B immunity. *Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?* *Lancet* 2000;355:561-5.
- <sup>59</sup> von Kries R, Kalies H, Schmitt HJ. *DTaP(+)/Hib combination vaccines: the German experience*. *An Pediatr (Barc)* 2003;58(Suppl 5):22-6. [www.analesdepediatria.org/en/pdf/13048831/S300](http://www.analesdepediatria.org/en/pdf/13048831/S300).
- <sup>60</sup> Kalies H, Grote V, Siedler A, et al. *Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive Haemophilus influenzae type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure*. *Vaccine* 2008;12:2545-52.
- <sup>61</sup> CDC Pink Book. *Immunology and vaccine-preventable diseases*. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf).
- <sup>62</sup> CDC Pink Book. *General recommendations on immunization*. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf).
- <sup>63</sup> Immunization Action Coalition. *Administering vaccines*. [www.immunize.org/askexperts/administering-vaccines.asp](http://www.immunize.org/askexperts/administering-vaccines.asp).
- <sup>64</sup> WHO, HIS, EMP, QSS *Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification*. 2013.
- <sup>65</sup> Zepp F, Schmitt H, Cleerbout J, et al. *Review of 8 years of experience with *Infanrix hexa*™ (DTaP-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine)*. *Expert Rev Vaccines* 2009;8:663-78.
- <sup>66</sup> Nunes Madhi S. *Review of a new fully liquid, hexavalent vaccine: *Hexaxim**. *Expert Opin Biol Therapy* 2013;13:575-93.
- <sup>67</sup> AIFA. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016*. [www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_Vaccini\\_2016.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2016.pdf).
- <sup>68</sup> Gallo G, Mel R, Ros E, et al. *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*. 5ª ed. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2017.

- <sup>69</sup> Board Calendario per la Vita. *Precisazioni del Board del Calendario per la Vita riguardo alla vaccinazione degli inadempianti all'obbligo vaccinale*.
- <sup>70</sup> AIFA, Ministero della Salute. *Bollettino d'informazione sui farmaci: off-label*. 2006.
- <sup>71</sup> Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. *Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate*. Art. 3 D.Lgs. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94.1.
- <sup>72</sup> Board Calendario per la Vita. *Recuperi vaccinali. Indirizzi procedurali inerenti l'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017 sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a scuola*.
- <sup>73</sup> ECDC. *Vaccinations to be offered in the absence of documented evidence of prior vaccination*. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Infectious-diseases-of-specific-relevance-to-newly-arrived-migrants-in-EU-EEA.pdf>.
- <sup>74</sup> World Health Organization. *Recommendations for interrupted or delayed routine immunization - summary of WHO Position Papers*. 2017. [www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table3.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table3.pdf).
- <sup>75</sup> WHO. *Preterm birth. Fact sheet*. 2016. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/).
- <sup>76</sup> Esposito S, Serra D, Gualtieri L, et al. *Vaccines and preterm neonates: why, when and with what*. *Early Human Development* 2009;85:S43-5.
- <sup>77</sup> Azzari C, Ricci S, Lippi F, et al. *Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare*. *RIAP* 2017;3:1-8.
- <sup>78</sup> Greenberg D, Feldman S. *Vaccine interchangeability*. *Clin Pediatr* 2003;42:93-9.
- <sup>79</sup> Kumar G, Padhiar A, Carroll S, et al. *Estimating the cost impact of switching from a vial to a pre-filled syringe mode of administration for the DTaA-IPV-Hib '5-In-1' vaccine in infants*. *Value in Health* 2013;16:A345.
- <sup>80</sup> Wiedenmayer K, Weiss S, Chattopadhyay C, et al. *Simplifying paediatric immunization with a fully liquid DTP-HepB-Hib combination vaccine: evidence from a comparative time-motion study in India*. *Vaccine* 2009;27:655-9.
- <sup>81</sup> Lafuma A, Mara Y. *Comparison of the time to prepare contrast media injection in CT scan exam with prefilled syringes and bottles in 7 European countries*. *Value in Health* 2009;12:A254.
- <sup>82</sup> De Coster I, Fournie X, Faure C, et al. *Assessment of preparation time with fully-liquid versus non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study*. *Vaccine* 2015;33:3976-82.

Piercarlo Salari

Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

# Tosse e flogosi allergiche delle vie aeree

La tosse è un atto difensivo e protettivo fondamentale, mirato a rimuovere dalle vie aeree muco, sostanze nocive, microorganismi e corpi estranei accidentalmente inalati. Allo stesso tempo, però, essa può rappresentare il primo segno associato a malattie o infezioni delle vie aeree e la sua persistenza può costituire un utile indicatore sotto il profilo clinico. Oltre un centinaio di patologie – la maggior parte delle quali respiratorie – possono causare tosse. Tuttavia, almeno l'80% è rappresentato in particolare da tre condizioni <sup>1</sup>: la rinite posteriore, il reflusso gastroesofageo e naturalmente l'asma bronchiale <sup>2</sup>.

## LA "TOSSE ALLERGICA": IL LEGAME TOSSE/BRONCOCOSTRIZIONE

I riflessi di tosse e broncocostrizione sono meccanismi fisiologici essenziali per preservare l'integrità dell'apparato respiratorio. I processi infiammatori delle vie respiratorie si associano a una *up-regulation* di entrambi, dunque a iperattività della tosse e dell'albero bronchiale, e possono portare all'asma o alla cronicizzazione della tosse. L'evidenza di asma si basa sulla presenza concomitante di infiammazione e iperreattività della muscolatura liscia delle vie aeree, correlata al rilascio di numerosi mediatori pro-infiammatori che attivano i neuroni afferenti primari. In questo contesto di sensibilizzazione neuronale periferica, la tosse può essere dunque un sintomo di riacutizzazione dell'asma <sup>3</sup>. Diversi studi, infatti, hanno dimostrato una stretta relazione tra la sensibilità del riflesso della tosse e l'infiltrazione eosinofila delle vie aeree. Chang et al. <sup>4</sup> hanno osservato che nei bambini asmatici con tosse fastidiosa, la sensibilità del riflesso della tosse è aumentata durante la

fase acuta severa, ma successivamente scende a livelli simili a quelli nei bambini con asma ma senza tosse. Questo studio è in linea con l'osservazione clinica che nei bambini asmatici la comparsa di tosse preannuncia spesso una riacutizzazione.

Il rapporto tra tosse e gravità dell'asma bronchiale è pertanto complesso e ancora non del tutto caratterizzato. Allo stato attuale si può in ogni caso affermare che non esiste una relazione tra gravità della tosse e ostruzione bronchiale né tra gravità della tosse e soglia di sensibilità dei recettori della tosse <sup>5</sup>: la fisiopatologia della tosse nel bambino asmatico è probabilmente correlata alla disidratazione e/o alla flogosi della mucosa respiratoria. Il raggrinzimento cellulare indotto dalla disidratazione provoca una complessa risposta compensatoria al mo-

### La tosse cronica, o meglio protratta

Nell'adulto la tosse è definita "cronica" quando la sua durata supera le 8 settimane. In pediatria si mantiene su questa linea British Thoracic Society <sup>5</sup>, mentre gli autori di Stati Uniti e Australia/Nuova Zelanda fissano un limite di 4 settimane, a cui normalmente si fa riferimento anche in Europa, perlomeno in età prescolare e quando la tosse è catarrale. Malgrado il comune impiego nella letteratura scientifica internazionale della dicitura "cronica", è forse preferibile in ambito pediatrico parlare di "tosse protratta", soprattutto nei colloqui con la famiglia, onde evitare interpretazioni erranee da parte dei genitori.

Nel bambino è importante la tempestività della diagnosi, principalmente nel caso della bronchite batterica protratta: recenti evidenze studio, infatti, dimostrano che soltanto il 20% dei bambini con tosse cronica guarisce spontaneamente e che nel restante 80% è documentabile una causa precisa e curabile.

mento della riespansione, cosicché le cellule vengono stimulate a rilasciare vari mediatori chimici <sup>7</sup>.

Ovviamente la tosse può assumere carattere stagionale nel bambino che ha sviluppato allergia ai pollini, la cui diffusione è correlata ai periodi di fioritura delle varie specie vegetali, alla relativa distribuzione territoriale e all'andamento stagionale. In questo caso è utile suggerire ai genitori la consultazione dei calendari e bollettini pollinici, pubblicati in tempo reale dall'Associazione Italiana Aerobiologia (AIA; [www.ilpolline.it](http://www.ilpolline.it)) e fruibili anche mediante apposita applicazione per smartphone.

### **RICHIAMI ESSENZIALI ALLA FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA**

L'asma è un processo flogistico a carico delle vie aeree caratterizzato da ostruzione bronchiale reversibile ed è a una delle cause più frequenti di tosse secca, che spesso si accentua di notte o nelle prime ore del mattino e dopo sforzo fisico. La diagnosi di asma è relativamente agevole al riscontro, oltre che della tosse, di sibili espiratori e dispnea. La tosse isolata, invece, non è di per sé suggestiva di asma, sebbene l'asma possa presentarsi con tosse isolata e in letteratura sia segnalata una condizione di tosse persistente in assenza di broncospasmo, definita "tosse variante dell'asma" (*cough variant asthma*), illustrata più avanti.

Un'insidia da evitare consiste nel classificare come asmatica una tosse isolata, in quanto comporta il rischio di una diagnosi erronea di asma o tosse variante dell'asma e di conseguente iperprescrizione di farmaci antiasmatici. Orientamenti utili verso un sospetto di asma o tosse variante asma sono invece l'esclusione di altre ipotesi diagnostiche, la risposta a farmaci broncodilatatori e la ricaduta alla sospensione del trattamento antiasmatico.

### **UN FENOTIPO PARTICOLARE: LA TOSSE VARIANTE DELL'ASMA**

Come già accennato, la tosse variante asma è caratterizzata da tosse isolata non produttiva persistente con spirometria e quadro radiografico normali (Tab. I). L'iperreattività bronchiale è dimostrabile attraverso la positività del test alla metacolina, che risulta invece negativo nella bronchite eosinofila, patologia con cui va posta la diagnosi differenziale. Altri elementi caratterizzanti sono il riscontro di aumentati livelli di ossido

nitrico esalato e presenza di eosinofili nell'espettorato. La tosse risponde rapidamente ai broncodilatatori, agli steroidi inalatori e alla terapia antileucotriena <sup>8</sup> e condivide alcune caratteristiche tipiche dell'asma allergica come la presenza di atopia, una lieve infiammazione eosinofila delle vie aeree e il rimodellamento di queste ultime.

Secondo il modello proposto da Chang et al. in bambini asmatici un fattore scatenante può indurre flogosi delle vie respiratorie che, in presenza di iperreattività delle vie aeree, si esprime con sibilo e dispnea. Di questi bambini asmatici soltanto alcuni presentano anche tosse tra i sintomi, ossia quelli con aumentata sensibilità dei recettori della tosse durante le riacutizzazioni della patologia. In soggetti non asmatici, viceversa, l'ipersensibilità dei recettori della tosse potrebbe essere responsabile di tosse isolata. Alcuni di questi bambini presentano iperreattività durante gli episodi di tosse. Alcuni di loro potrebbero sviluppare asma classico o asma con tosse quale sintomo predominante <sup>9</sup>. È stato anche teorizzato che bambini con tosse variante dell'asma siano un sottogruppo di soggetti asmatici con una soglia di wheezing più elevata. Nei bambini con questo fenotipo clinico il trattamento di prima scelta è rappresentato dai corticosteroidi inalatori.

### **LE POTENZIALITÀ DEL GLICEROLO**

Come accennato, ancora numerosi gli aspetti da chiarire sul rapporto tra il sintomo tosse e l'asma, quale paradigma per eccellenza della flogosi allergica. Se le varie componenti fisiopatologiche richiedono un trattamento mirato per esempio a base, a seconda dei casi, di corticosteroidi, broncodilatatori o altre classi di farmaci, la tosse, che ha un notevole impatto sulla qualità di vita del bambino e della sua famiglia <sup>10</sup>, rimane un sintomo che viene affrontato con modalità differenti. Senza entrare nel merito delle opzioni terapeutiche, può essere utile ribadire che l'interazione sinergica tra gli agenti irritanti, il processo infiammatorio e la tosse si ripercuote inevitabilmente sull'equilibrio omeostatico delle cellule mucosali (Fig. 1).

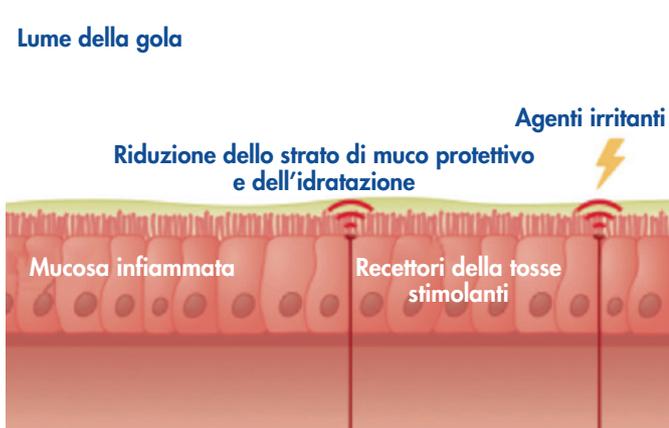
In tale contesto il glicerolo si propone come una strategia interessante e vantaggiosa, in particolare nel bambino per una serie di prerogative che saranno ora illustrate e giustificano la sua caratterizzazione in un

**Tabella I.**Tosse nell'asma e nell'infiammazione eosinofila. Criteri di diagnosi differenziale (da Lougheed et al., 2012, mod.)<sup>12</sup>.

Condizione patologica	Asma	Tosse variante dell'asma	Bronchite eosinofila
Iperreattività delle vie aeree	Sì	Sì, meno sensibile	
Ipersensibilità dei recettori della tosse	Normale	Normale/aumentata	Aumentata
Presenza di eosinofili nell'espettorato	Normale/aumentata	Normale/aumentata	Aumentata
Risposta ai broncodilatatori	Sì	Sì	No
Risposta ai corticosteroidi	Sì	Sì	Sì
Effetto broncoprotettivo dell'inspirazione profonda	No	No	Sì

**Figura 1.**

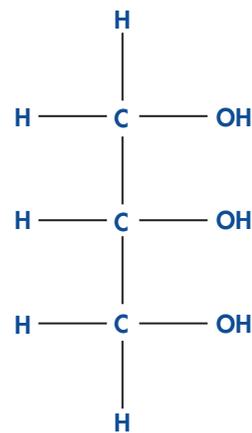
Impatto dei vari fattori esterni e della tosse sulla mucosa faringea.



documento OMS di alcuni anni fa tra i demulcenti (cioè calmanti) "sicuri, popolari ed economici"<sup>11</sup>. Esso è un liquido inodore, incolore, viscoso e con un gusto dolce (circa 60-80% volte di più del saccarosio), aspetto, questo, determinante in considerazione sia della palatabilità sia dell'ipotesi secondo cui il gusto dolce modula la tosse a livello del nucleo del tratto solitario, influenzando probabilmente la sintesi di oppioidi endogeni. Il glicerolo contiene tre gruppi idrossilici alcolici (Fig. 2) che gli conferiscono idrofilia e capacità di assorbire le molecole d'acqua presenti nell'ambiente circostante – da cui la sua azione umettante (ovvero in grado di mantenere l'umidità) – presenta elevata viscosità, riduce l'attrito tra le superfici in movimento e possiede proprie-

**Figura 2.**

Struttura chimica del glicerolo.



tà emollienti e lenitive, oltre ad essere del tutto privo di tossicità nel sistema digestivo.

Alla luce di queste caratteristiche si può spiegare perché il glicerolo forma una pellicola protettiva, che idrata e lubrifica la mucosa faringea, permettendo così di calmare l'irritazione associata alla tosse, senza peraltro alterare il riflesso di quest'ultima.

Il glicerolo, infine, viene impiegato da lunga data in prodotti di consumo quotidiano come alimenti e medicinali e il suo profilo di sicurezza gli ha valso il riconoscimento dalla FDA (*Food and Drug Administration*) come sostanza GRAS (*Generally recognized as safe*) e la possibilità di impiego già dal sesto mese di vita.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Melillo G, Melillo E. *Tosse cronica degli adulti*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2004;19:35-44.
- <sup>2</sup> Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. *Etiologies of chronic cough in pediatric cohorts: CHEST guideline and expert panel report*. Chest 2017;152:607-17.
- <sup>3</sup> Ioan I, Poussel M, Coutier L, et al. *What is chronic cough in children?* Front Physiol 2014;5:322.
- <sup>4</sup> Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, et al. *Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough*. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1935-9.
- <sup>5</sup> Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *British Thoracic Society guidelines recommendations for the assessment and management of cough in children*. Thorax 2008;63(Suppl 3):iii1-iii15.
- <sup>6</sup> Newson T, McKenzie S. *Cough and asthma in children*. Pediatr Ann 1996; 25:156-8.
- <sup>7</sup> Turcotte SE, Lougheed MD. *Cough in asthma*. Curr Opin Pharmacol 2011;11:231-7.
- <sup>8</sup> Niimi A. *Cough, asthma, and cysteinyl-leukotrienes*. Pulm Pharmacol Ther 2013;26:514-9.
- <sup>9</sup> Chang AB, Gibson PG. *Relationship between cough, cough receptor sensitivity and asthma in children*. Pulm Pharmacol Ther 2002;15:287-91.
- <sup>10</sup> Newcombe PA, Sheeld JK, Chang AB. *Parent cough-specific quality of life: development and validation of a short form*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1069-74.
- <sup>11</sup> World Health Organization. *Cold and cough remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children - 2001*.
- <sup>12</sup> Lougheed MD, Turcotte SE, Fisher T. *Cough variant asthma: lessons learned from deep inspirations*. Lung 2012;190:17-22.

Intervista a:



**Adima Lamborghini**

Pediatra di famiglia, Teramo; Componente Comitato Scientifico FIMP



**Domenico Careddu**

Specialista in Pediatria, Novara; Specialista in Idrologia Medica; Segretario Nazionale all'Organizzazione FIMP

A qualcuno, forse, certi temi classici della nutrizione potrebbero sembrare scontati sia perché di memoria ormai storica, sia perché erroneamente ritenuti nella società odierna di scarsa attualità o rilevanza. Non è così per le vitamine del gruppo B, che riservano tuttora numerosi spunti di interesse e potenzialità di studio. Questo ancor più nel bambino, nel quale gli intensi processi metabolici e fenomeni maturativi richiedono fabbisogni specifici e il consolidamento di eventuali carenze, anche marginali, può determinare un impatto sull'accrescimento o sullo stato di salute molto più gravoso che non in altre epoche di vita. Per questa ragione è fondamentale per il pediatra mantenersi costantemente aggiornato. Nel caso specifico delle vitamine B, un'opportunità di aggiornamento è offerta da "Dialoghi vitaminici", un corso ECM-FAD, accessibile gratuitamente dal link [www.dialoghivitaminici.it](http://www.dialoghivitaminici.it), che offre al pediatra spunti pratici per il corretto utilizzo delle vitamine del gruppo B, sotto forma di casi clinici.

# Le vitamine B:

le novità scientifiche che le rendono sempre attuali e meritevoli di attenzione nella ricerca e nell'aggiornamento scientifico

*a cura di Piercarlo Salari*

Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

Il corso è disponibile online fino al prossimo 14 novembre. Proprio per evidenziare e commentare alcuni aspetti originali, oggetto di trattazione e approfondimento del corso, abbiamo intervistato due dei cinque autori, la dott.ssa Adima Lamborghini e il dott. Domenico Careddu, pediatri di famiglia rispettivamente a Teramo e Novara.

## **DOTT.SA LAMBORGHINI, PERCHÉ ALL'OBESITÀ SI ASSOCIANO NON SOLTANTO ECCESSI MA ANCHE RILEVANTI CARENZE NUTRIZIONALI?**

Il bambino obeso va incontro a squilibri nutrizionali perché mangia troppo e male: tende infatti a scegliere cibi ipercalorici e a ridotto apporto di micronutrienti, a saltare la prima colazione, a concentrare la sua alimentazione in pochi pasti giornalieri e a fare molti snack. Per questa ragione, malgrado il suo aspetto "florido", è più soggetto al rischio di deficit di componenti essenziali, quali calcio, fosforo, zinco, ferro e vitamine A, D e del gruppo B. Queste ultime,

in particolare, come nel caso della B12, sono ancora più esposte al rischio di carenza quando i genitori – su base autoprescrittiva anziché sotto la guida di un esperto – cercano di attuare interventi correttivi dietetici: spesso, infatti, ignorano che, proprio quando si intraprende un regime alimentare controllato, aumenta il fabbisogno di questa vitamina e se ne rende opportuna la supplementazione.

### **EPPURE MOLTI PENSANO ANCORA CHE LE VITAMINE B FACCIANO INGRASSARE... SI TRATTA DI UN FALSO MITO?**

Sì, in quanto le vitamine B, di per sé, non aumentano la fame, ma al contrario conferiscono benessere a un individuo nel quale la stessa obesità, ricordiamolo, promuove un effetto iperoressizzante. Reintegrando, dunque, l'appetito del bambino obeso migliora ma non aumenta, in quanto esse contribuiscono a regolarizzarlo. In altre parole, non è la vitamina B12 a causare l'obesità. Se mai, è quest'ultima che si associa a un suo maggiore fabbisogno. Non dimentichiamo, poi, che la B12 corregge lo stress metabolico proinfiammatorio indotto dall'alimentazione, che rappresenta anche un'importante dinamica aterogenetica (ricordiamo, infatti, che la vitamina B12 rientra nel ciclo metabolico di omocisteina e metionina). Anche la tiamina (vitamina B1), fondamentale nel metabolismo energetico, può essere carente nel bambino obeso, che di solito consuma pochi cereali, ottima fonte di tale micronutriente.

### **LE VITAMINE B SI CONSIGLIANO AI BAMBINI CON INFEZIONI RICORRENTI.**

#### **È ANCORA VALIDO QUESTO RAZIONALE DI IMPIEGO?**

Le infezioni, in particolare respiratorie, fanno parte della storia di tutti i bambini, nei quali danno luogo mediamente a 4-5 episodi ogni anno. È quindi importante differenziare questi casi "ordinari" da quelli effettivamente "ricorrenti", pari a circa il 15%, in cui le infezioni tendono a cronicizzare e a persistere fino all'età adulta. Un altro aspetto da considerare è l'iperprescrizione di antibiotici, del tutto inutile nelle forme virali e responsabile dell'attivazione di un circolo vizioso: l'infezione, infatti, orienta il metabolismo del bambino in senso catabolico, con aumento del consumo di proteine ed effetto anoressizzante. Le vitamine

B contrastano questi processi e promuovono le difese organiche che, vale la pena ribadirlo, soltanto in una ridotta minoranza di casi sono realmente compromesse in senso patologico, mentre il più delle volte sono indebolite, ragion per cui non sono giustificati sospetti di immunodeficienza. Perciò gli eventi infettivi, la restrizione dietetica che spesso si accompagna a essi, e l'impatto degli antibiotici rendono conto della necessità di supplementazione con vitamine B.

### **NEL FARE CENNO AGLI ANTIBIOTICI VIENE INFATTI SPONTANEO PENSARE A UN LORO COMUNE EFFETTO INDESIDERATO, LA DIARREA...**

L'antibiotico, alterando la permeabilità e il microbiota intestinale, modifica l'assorbimento di alcuni nutrienti, tra cui le vitamine B. Questo effetto, tra l'altro, non soltanto comporta delle perdite immediate, ma si protrae nel tempo, ben più di quanto si possa immaginare: basti pensare che per la ricostituzione della microflora occorrono 8 mesi dopo trattamento con macrolidi e che dopo la somministrazione di fluorochinoloni, per fortuna non di impiego pediatrico, possono essere necessari 3 anni. Ecco che la supplementazione con vitamine B è utile non soltanto per soddisfarne il fabbisogno ma anche per contribuire al ripristino della barriera intestinale.

### **ANCHE PER LE INFEZIONI POSSIAMO DIRE CHE "NON CI SONO PIÙ LE STAGIONI DI UNA VOLTA"?**

Soltanto i batteri continuano a mantenere una diffusione tipicamente stagionale, mentre i virus, a parte quelli influenzali, sono sempre presenti e con l'aumento dei flussi di passeggeri tra i vari continenti è cresciuta drammaticamente anche la rapidità di diffusione di questi patogeni, la cui migrazione una volta richiedeva molto più tempo.

### **È ALLORA QUESTA LA RAGIONE PER CUI LE INFEZIONI NON DANNO TREGUA NEMMENO IN ESTATE?**

Sì: non è poi così raro assistere a microepidemie nei luoghi e nei periodi di vacanza, dove i bambini diventano una temibile fonte di contagio per la popolazione adulta. Più che le forme respiratorie, nella stagione calda tendono a prevalere quelle gastrointe-

stinali, spesso sostenute da adenovirus. Le vitamine B sono perciò utili anche per fronteggiare gli eventi estivi. Il loro criterio di impiego in associazione anziché come singoli componenti è giustificato dal fatto che è più probabile un loro deficit generale e che il nostro organismo tollera meglio la carenza significativa di un singolo elemento piuttosto che quella, anche lieve, di un gruppo intero di nutrienti, quali per l'appunto le vitamine B.

### **DOTT. CAREDDU, COME SI PUÒ TRACCIARE IL PROFILO DEL BAMBINO SPORTIVO DI OGGI?**

I dati ISTAT segnalano un positivo incremento dello sport in età pediatrica. È però cambiata la figura del bambino: un tempo, infatti, era comune il gioco libero, mentre oggi prevalgono le attività strutturate e soprattutto emergono spesso le aspettative dei genitori, che magari sognano un figlio campione anziché considerare che lo spirito agonistico non è prerogativa di tutti. Allo stesso modo ci sono allenatori in grado di comprendere, assecondare e valorizzare le inclinazioni del singolo bambino e altri preoccupati unicamente di farlo "emergere". A tale riguardo il pediatra è una guida preziosa, sia nel dare un corretto orientamento alla scelta dello sport, sia nel fornire gli opportuni consigli nutrizionali.

### **ALCUNI SPORT IMPONGONO UN CONTROLLO DEL PESO. QUESTO POTREBBE COMPORTARE RISCHI?**

Sì. Sappiamo che il controllo del peso in alcune attività, come la ginnastica artistica, la danza o sport di combattimento, è un elemento importante fino ad assumere quasi i connotati di una ricerca ossessiva, che induce talvolta a commettere errori grossolani, come saltare i pasti, aumentare il movimento per bruciare calorie, eliminare alcuni alimenti, assumere preparati per ridurre l'assorbimento intestinale nella convinzione di poter migliorare le performance. Si prefigura così il rischio di una dieta sbilanciata o deficitaria per alcuni micronutrienti, tra cui calcio, ferro, magnesio, selenio e vitamine, tra cui quelle del gruppo B. Proprio queste ultime svolgono un ruolo fondamentale nell'esercizio fisico, non soltanto a livello metabolico ma anche nella produzione di globuli rossi e nella sintesi proteica, di particolare utilità

negli sport che stimolano e richiedono lo sviluppo delle masse muscolari. Particolare attenzione è da riservare ai casi, purtroppo in aumento, in cui sono presenti i presupposti clinico-diagnostici per sospettare un disturbo del comportamento alimentare, nei quali lo sport potrebbe essere sfruttato in particolare nell'adolescente come un pretesto per ridurre il peso o rincorrere un ideale falsato di immagine corporea.

### **POSSIAMO PERCIÒ AFFERMARE CHE IL BAMBINO CHE PRATICA SPORT HA FABBISOGNI NUTRIZIONALI SPECIFICI?**

Dipende naturalmente dall'entità dello sforzo fisico e quindi dal tipo di sport. In genere, a meno di attività particolarmente impegnative, non occorre un aumento dell'apporto energetico, ma assume maggiore rilevanza quello di micronutrienti e di liquidi. Per questa ragione è importante che il pediatra sappia opportunamente informare e sensibilizzare i genitori a evitare il fai da te nell'alimentazione e fornire gli opportuni consigli dietetici al fine di prevenire carenze evitabili e consentire all'organismo del bambino di mantenere il miglior assetto nutrizionale possibile.

### **NELL'ATTUALE ERA DEL BENESSERE E DEGLI ECCESSI, HA SENSO PARLARE DI INAPPETENZA?**

Fa indubbiamente sorridere sentire ancora oggi alcune mamme affermare "il bambino non mi mangia" eppure ogni pediatra si imbatte prima o poi in allarmi e timori per una presunta inappetenza, che appare come un paradosso nella nostra società, in cui la vera preoccupazione è l'obesità infantile. La questione, che il pediatra deve affrontare e risolvere, è definire le abitudini e il comportamento alimentare del piccolo paziente. In altre parole, è necessaria un'accurata anamnesi alimentare in modo da poter discriminare sin da subito le due principali situazioni associate all'inappetenza: quella del bambino "ultraselettivo", che assume soltanto alimenti di un certo colore, tipologia o consistenza, e quella di chi fa molti snack nel corso della giornata arrivando con scarso appetito a pranzo e/o a cena. A queste due eventualità se ne può aggiungere una terza, che però riguarda soltanto una minoranza di casi: si tratta di inappetenza reale, ossia legata a una con-

dizione patologica che deve essere opportunamente identificata e trattata e con buona probabilità si ripercuote sulla crescita.

### DI FRONTE A UN BAMBINO INAPPETENTE QUAL È L'APPROCCIO CONSIGLIABILE?

In relazione ai tre possibili scenari delineati il pediatra, oltre ad acquisire le informazioni utili, deve anche saper attuare un counseling mirato sia al bambino, se in età adeguata, sia ai genitori, stabilendo un dialogo empatico. Di fronte a un individuo che non segue ritmi regolari, e magari tende al sovrappeso, è opportuno individuare e correggere con pazienza gli errori e al tempo stesso suggerire un sano modello comportamentale, a partire dalla regolarità dei pasti e dalla corretta ripartizione dell'intake calorico nel corso della giornata. Nel bambino selettivo, considerando il maggiore sforzo di rieducazione alimentare, è opportuno valutare il rischio e sussistenza di deficit nutrizionali. In entrambi i casi, come pure in concomitanza di malattie

sistemiche associate a inappetenza, l'integrazione di vitamine B è particolarmente indicata sia per sopperire a eventuali carenze, anche se acute o temporanee, sia per supportare i processi metabolici e la crescita staturponderale.

### CONCLUSIONI

Nelle considerazioni riportate dai due intervistati si può rispecchiare l'ampia esperienza dei pediatri di famiglia, oggi sempre alle prese, più che con la cura di malattie, con la promozione dello stato di salute e con la delicata responsabilità di condurre un'insostituibile opera educativa sulle famiglie, nella quale lo stile alimentare rientra a pieno titolo. Per questa ragione non deve mai venir meno l'attenzione all'aggiornamento in ambito nutrizionale, in cui le vitamine del gruppo B non solo conservano la propria intramontabile attualità, ma prospettano anche nuovi e interessanti orizzonti di ricerca nell'immediato futuro.



[scarica il pdf](#)

[www.dialoghivitaminici.it](http://www.dialoghivitaminici.it)



[scarica il pdf](#)

[www.pacinimedicina.it/wp-content/uploads/suppl\\_vit\\_B\\_w.pdf](http://www.pacinimedicina.it/wp-content/uploads/suppl_vit_B_w.pdf)