RIFLESSIONI E DUBBI
SULLA PRATICA VACCINALE
La situazione attuale sul fronte delle MENINGITI

Dr.ssa Simona Mezzera, medico omeopata

Argomenti discussi nell'incontro del 9 maggio 2015

INTRODUZIONE

La si prende alla lontana per poi arrivare anche a parlare dei casi di meningite che si sono presentati in Toscana in questo periodo invernale e che relativamente al passato sono stati più numerosi e hanno colpito non tanto la fascia infantile o adolescenziale, ma quella adulta. Uno degli ultimi casi di meningite è stato infatti quello di una donna di 67 anni, mentre i casi precedenti si sono manifestati in un'età che ha spaziato fra i 13 e i 67, senza quindi preferire in particolar modo una fascia rispetto a un'altra.

RIFLESSIONI GENERALI SUI VACCINI

- **Il vaccino non è la risoluzione di tutto**, è un farmaco e come tale ha delle indicazioni e controindicazioni, e degli effetti indesiderati. È una sostanza che viene inoculata per via parenterale e quindi ancor di più è da considerare come potenzialmente tossico.
- Un'altra riflessione riguarda il **concetto di vaccinazione di massa**, cioè di quella pratica vaccinale che si effettua su una data popolazione in maniera indiscriminata, senza considerare più di tanto il singolo, ma ponendo maggiore attenzione alla collettività. (Su questo punto tornerò più in là, da un altro punto di vista).

È ***"Uno sparo nel buio"*** come il titolo di un libro di parecchi anni fa scritto da uno storico della medicina americano Harris L. Coulter.

Nelle epidemie o in situazioni che si considerano di emergenza la vaccinazione di massa può diventare l'unica possibilità, in quanto in certi casi la tempestività è fondamentale. Le epidemie però devono essere tali e non come quella a cui abbiamo assistito anni fa relativa alla SARS, o a quella che da una parte tendono, anche se dall'altra smentiscono, di farci passare in questi giorni in Toscana relativa al Meningococco.

Nei casi comunque in cui non c'è urgenza si dovrebbe avere più tempo e disponibilità per capire cosa sia meglio fare anche per il singolo. In teoria, secondo quanto riportato dalle

linee guida, il medico dovrebbe raccogliere la storia ed eventuali patologie in atto prima di vaccinare, oltre a illustrarne i rischi/benefici per ogni vaccinazione.

- Se si volesse poi una situazione ideale per cercare di capire quale sia realmente la giusta relazione fra rischi e benefici nei confronti di ogni vaccinazione e del singolo, bisognerebbe fare ancora di più e raccogliere non solo la sua storia personale, ma sapere anche le sue condizioni di vita: il posto dove lavora in caso degli adulti, la famiglia in cui vive e la sua storia famigliare.

Se già questa conoscenza può essere complessa da capire in un adulto lo diviene ancora di più in un neonato di cui si conosce ancora poco. Certo delle informazioni ci possono essere date dalla sua storia famigliare, dalla gravidanza, dal parto e dall'allattamento, però di come reagisce, della sua condizione di salute si sa ancora molto poco se non, data l'età, che ancora ha un sistema immunitario totalmente da formare.

DUBBI SULLA PRATICA VACCINALE

1) Il germe o l'antigene in genere devono entrare in contatto con la barriera di superficie del nostro organismo, in quanto attivano a cascata il sistema immunitario nella sua parte più esterna e in quella più interna che porterà alla sintesi degli anticorpi, che oltre a essere utili nel momento di aggressione di un agente patogeno costituiscono la nostra memoria anticorpale che ci protegge nelle successive infezioni provocate dallo stesso microrganismo.

Se lo si attiva in questo modo, la memoria immunitaria sarà a lungo termine, a differenza di quello che succede con lo stimolo vaccinale che bypassa invece le difese di superficie.

Queste ultime inoltre sono importanti per il benessere generale del nostro apparato immunitario, meno infatti lo si stimola meno funzioneranno e saranno sempre più deficitarie nei confronti di qualsiasi attacco microbico, anche di quello più innocuo.

A questo proposito c'è un articolo interessante dal titolo ***"Unvaccinated children are healthier"*** in cui è stato analizzato lo stato di salute di 226 bambini vaccinati e 269 non, in Nuova Zelanda. I bambini erano stati tutti allattati al seno anche per un periodo lungo, maggiore rispetto al resto dei bambini neozelandesi, molti erano figli degli stessi genitori che avevano sviluppato nel tempo una consapevolezza diversa per quanto riguarda la vaccinazione, per cui a volte c'era una parità di educazione e alimentazione. Il risultato ha mostrato che i bambini non vaccinati soffrivano meno di patologie croniche quali asma, dermatite, otiti, tonsilliti, iperattività, diabete, convulsioni ecc. Inoltre un aspetto particolare è risultato il fatto che il 73% delle tonsilliti e il 92% delle tonsillectomie erano state più frequenti nei bambini vaccinati contro il morbillo. Come se il vaccino avesse reso più suscettibile il bambino a livello tonsillare.

2) Il sistema immunitario del bambino è immaturo alla nascita, da una situazione di

sterilità a livello uterino, con la nascita si passa piano piano in relazione con il mondo esterno e anche con quello microbico. Come con lo svezzamento il bambino si deve abituare a ricevere cibi sempre più complessi, anche con l'apparato immunitario deve compiere questo processo.

Come si diceva prima, siamo dotati di un sistema difensivo di superficie che riconosce la sostanza estranea e attiva quello più complesso interno che può essere diviso:

- **in una immunità cellulare,** cioè in una parte che utilizza cellule capaci di attaccare e distruggere in modo diretto o indiretto le varie sostanze estranee soprattutto se sono di origine virale, o fungina, in genere patogeni intracellulari. Infatti per essere eliminati, visto la loro localizzazione, c'è bisogno di cellule che le identifichino e le distruggano.

Questo compito viene svolto dai linfociti T e la risposta si chiama immunitaria linfocitaria di tipo 1, o Th1, utile quindi anche nella stimolazione delle cellule NK e di conseguenza nella eliminazione delle cellule tumorali.

- **in una immunità anticorpale,** che utilizza anticorpi circolanti prodotti dai linfociti B (immunoglobuline IgM, IgG, IgE). Viene chiamata risposta immunitaria linfocitaria di tipo 2, o Th2, ed è attivata principalmente da batteri, parassiti, o allergeni. È anche quella che predomina durante lo stress.

Questi due sistemi in un individuo sano sono in equilibrio fra loro; in soggetti non maturi da un punto di vista immunitario o deboli, l'equilibrio fra queste due risposte può essere anormale con la possibilità di un'attivazione cronica a danno di uno dei due sistemi e la possibile comparsa di patologie di tipo infiammatorio, e quindi degenerativo nel caso di iper stimolazione Th1, oppure di malattie allergiche se fosse a carico del Th2. In genere, a parte la vaccinazione antinfluenzale o quella MRP, che sono formate essenzialmente da virus, tutte le altre spostano il rapporto T1/T2 verso la predominanza T2.

Inoltre, un vaccino diminuisce l'immunità mediata da linfociti T1 del 50%, due insieme del 70%, il che può produrre un aumento anomalo a carico del Th 2, con incremento nella produzione di Ig E e quindi di allergie, oppure aiuta la diminuzione del riconoscimento del self con aumento delle malattie autoimmuni e degenerative e con diminuzione delle cellule NK.

3) Non sappiamo a chi proponiamo il vaccino, se è un individuo che ha una certa

DIGRESSIONE SUI GLOBULI BIANCHI

I linfociti di tipo T e B fanno parte dei globuli bianchi che giocano un ruolo importante nel sistema immunitario in quanto lavorano insieme con l'obiettivo di distruggere quello che può essere dannoso per il nostro organismo. Di seguito sono elencati i diversi tipi, nomi e classificazioni dei globuli bianchi che troviamo nel nostro corpo:

- **Granulociti** (neutrofili, basofili, eosinofili)
- **Monociti – Macrofagi**

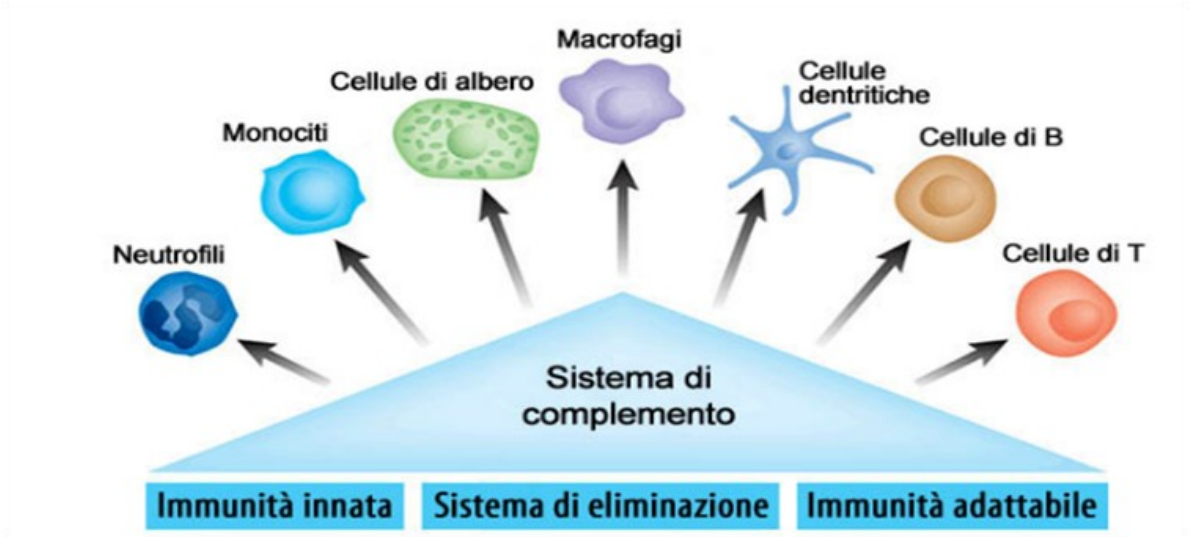
- **Linfociti B**
- **Linfociti T (**helper, suppressor e killer)
- **Cellule Natural Killer**
- **Plasmacellule**

I Globuli bianchi sono anche chiamati leucociti. Agiscono come singole cellule indipendenti che possono muoversi con movimenti ameboidi e distruggere o fagocitare gli agenti estranei. La maggior parte sono prodotti nel midollo osseo a partire dalle cellule staminali.

1. Granulociti
costituiscono il 50-60% di tutti i globuli bianchi; sono di tre tipi: neutrofili, basofili ed eosinofili. Il nome granulociti deriva dal fatto che, nel loro citoplasma, sono presenti granuli che contengono diverse sostanze chimiche, diverse a seconda del tipo di cellula, che hanno la funzione di "digerire" ciò che viene fagocitato.

2. Monociti
costituiscono circa il 7% di tutti i leucociti. Quando i monociti sono richiamati nei tessuti diventano macrofagi.

3 Linfociti
sono il 30-40% di tutti i leucociti. Si dividono in linfociti B e linfociti T. I linfociti B maturano nel midollo osseo, mentre i linfociti T maturano principalmente nel timo. La maggior parte degli organi del sistema immunitario (organi linfoidi) sono coinvolti nella crescita, sviluppo e differenziazione dei linfociti. I linfociti viaggiano attraverso il circolo sanguigno alla ricerca di cellule estranee.



predisposizione genetica, una data capacità antiossidante, quale storia alimentare, ambientale, sociale abbia.

4) Nei giorni successivi alla vaccinazione anche nel passato si parlava di una finestra post vaccinale in cui si registrava una caduta dei livelli di linfociti per almeno una decina di giorni. Il tutto si riferiva a un solo vaccino. Ora che se ne effettuano almeno 6 insieme se non nello stesso giorno quale può essere la risposta nel periodo successivo?

5) Anche se non accettato da molti autori, c'è la possibilità di un danno cerebrale per

alcuni bambini predisposti, legato ai vaccini.

Il cervello ha un suo sistema immunitario specializzato che si attiva dopo la vaccinazione. La iperstimolazione neuronale che si può avere con vaccini multipli e frequenti produce un rilascio di radicali liberi e altre sostanze che possono danneggiare le cellule cerebrali in carenza di sostanze antiossidanti, come accade in quei bambini che geneticamente ne producono meno o che si trovano in una situazione momentanea di deficit legata a uno stress eccessivo sia fisico sia emotivo.

Inoltre un'altra possibile causa è quella, che da anni si sta studiando, legata alla relazione fra danni encefalitici e metalli pesanti contenuti nei vaccini.

Anche la presenza di virus attenuati, come quelli che vengono inoculati con il MPR e l'antinfluenzale, può avere un'influenza sul danno neurologico. Come la possibilità, in carenza congenita o acuta nella sintesi di sostanze antiossidanti, di presentare una iperpermeabilità intestinale con conseguente assorbimento di sostanze che normalmente non dovrebbero essere presenti in circolo in forma non digerita, come il glutine e la caseina. Queste sostanze in soggetti che, oltre alla carenza di antiossidanti, hanno una barriera ematoencefalica anch'essa maggiormente permeabile, porta alla formazione di neurotossine che possono legarsi ai recettori cerebrali con conseguenti alterazioni comportamentali.

6) Rischio mutagenicità: un altro problema da sottolineare è quello della mutazione microbica. In certi casi come in quello del morbillo in cui il virus è a RNA, e quindi maggiormente soggetto a mutazioni, si possono selezionare più facilmente ceppi resistenti al vaccino che quindi possono essere più virulenti, in quanto a livello collettivo mancherebbe la conoscenza del virus mutato. A questo proposito bisogna ricordare come molto del nostro patrimonio genetico sia di origine virale e batterico. Nella sequenza del DNA umano si trovano infatti pezzettini di DNA microbico che trasportiamo di generazione in generazione (Mauro Moroni da un intervista rilasciata a ***La Repubblica*** e Giampaolo Giacomini da "***Vaccinazioni di massa***", Ed. Salus: ***"Il ruolo protettivo delle più comuni malattie infettive pediatriche e i danni derivati dalla loro soppressione"***).
Per certi versi possiamo considerare il nostro codice genetico in parte come la fusione di agenti microbici che ci hanno preceduto. Abbiamo quindi dentro di noi, anche se non ne siamo ancora venuti a contatto, l'informazione di come difenderci da virus o batteri che fanno parte della nostra storia filogenetica.

7) Cosa viene introdotto insieme al vaccino (vedi oltre).

8) Concludo i dubbi di nuovo ritornando al significato, come molti dicono, "moderno" per quanto riguarda le vaccinazioni di massa. È sicuramente un problema più complesso di quanto si possa dire in uno spazio ristretto. È un argomento con cui però dobbiamo fare i conti, visto che viene continuamente sbandierato, in modo anche colpevolizzante nei con-

fronti di chi nutre dei dubbi sui vaccini, da parte dei medici. Secondo le nuove strategie vaccinali infatti, la vaccinazione di massa oltre alla salvaguardia del singolo punta l'attenzione sulla salute sociale; se si ottiene un livello di copertura nella popolazione che va a raggiungere l'80- 95%, secondo il tipo di vaccino, si limita la diffusione del microrganismo e in alcuni casi si può arrivare alla sua eradicazione, per questo gli obbiettori costituiscono un ostacolo nel raggiungimento di questo scopo. Dall'altra parte chi contesta le vaccinazioni di massa sostiene che:

- applicare una pratica medica a tutti è rischioso
- l'eradicazione non è possibile in quanto non viviamo isolati, ma in un mondo aperto
- se poi questo succedesse si lascerebbero dei vuoti che possono essere riempiti da altro di cui non abbiamo informazioni nel nostro codice genetico
- oppure si possano isolare germi più aggressivi.

Inoltre come nel caso delle malattie esantematiche dell'infanzia, si leva una possibilità di far maturazione del sistema immunitario in modo che possa essere più forte per la vita adulta. (vedi Tove Ronne, ***"Measles virus infection without rash in childhood is related to disease in adult life"***, studio danese sul morbillo del 1985).

ECCIPIENTI

Iniziamo, prima di entrare in dettaglio sulla vaccinazione antimenigococcica di cui si parla tanto in questo periodo, a vedere sommariamente quali sono le sostanze che costituiscono un vaccino. A parte le diversità di preparazione dell'antigene in relazione al tipo, virus attenuati nell'antimorbillosa, rosolia, e parotite, nella antivaricella, nell'antinfluenzale e nell'antirotavirus, o tossine prodotte dai microrganismi, come nel caso dell'antidifterica e antitetanica, frazioni virali come nel vaccino antiepatite B in cui ci sono particelle dell'antigene di superficie prodotto su lieviti con una tecnica particolare, parti del batterio come nel caso dell'antimeningite, o virus uccisi come nella polio che si effettua ora, esistono sostanze chiamate ***eccipienti***. Queste hanno diversi scopi e sono necessarie per prevenire le contaminazioni batteriche come gli antibiotici e la formaldeide, per prevenire la perdita di efficacia come i conservanti, per potenziare la risposta immunitaria come l'idrossido di alluminio. Il mercurio, abolito dalla maggior parte dei vaccini è ancora presente nel vaccino antinfluenzale e in quello dell'epatite A.

Inoltre in alcuni vaccini, come il MPR o quello antinfluenzale, sono contenuti proteine dell'uovo o derivati di sostanze animali, la cui innocuità non possiamo dimostrare completamente.

È stato nel 1960 che si è scoperto che un virus come l'SV40 presente nelle cellule renali di

scimmie è stato introdotto attraverso il vaccino antipolio orale di tipo Sabin, in quanto l'attenuazione del virus si attuava attraverso le cellule renali di scimmia.

A oggi non si può escludere che tale virus fosse preesistente nella popolazione umana, quello che si è visto è che è presente in tumori umani, come i mesoteliomi della pleura, tumori cerebrali ed osteosarcomi e che quindi l'ipotesi di un suo ruolo, come cofattore, nell'insorgenza di questi tumori non è del tutto arbitraria, visto anche la sua capacità di trasformare le cellule coltivate in laboratorio e di provocare in roditori lo stesso tipo di tumori risultati positivi per l'SV40 nell'uomo.

Alcuni autori avevano ipotizzato che addirittura il passaggio del virus dell'HIV potesse essere avvenuto attraverso la stessa via. Ipotesi che poi è stata scartata, anche se in Africa sono stati scoperti alcuni vaccini contaminati e quindi c'è stato realmente questo passaggio, se non lo ***"Spillover"*** con il cui nome si indica il passaggio primario da animale all'uomo.

IDROSSIDO DI ALLUMINIO

(da "***Tossicità da metalli pesanti nell'autismo"*** di Maurizio Proietti")

L'alluminio è uno dei metalli pesanti introdotto in maniera importante dall'uomo nell'ecosistema. In genere la tossicità, come per tutti i metalli, è legata alla lipofilia, alla sua concentrazione nei tessuti e al tempo di esposizione, e a alle caratteristiche del soggetto che riguardano essenzialmente la sua capacità di detossificazione. Come tutti i metalli l'alluminio può interagire con le proteine, fra le quali ve ne è stato individuato un tipo bersaglio, come quelle implicate nella riparazione del DNA; la più nota è chiamata ***antitumorale 53*** e ha il ruolo di soppressore tumorale. Queste proteine possono inoltre formare degli addotti con il DNA, cioè un legame dativo molto forte che a seconda del punto in cui avviene è in grado di provocare danni più o meno importanti.

I metalli pesanti in genere hanno la capacità di penetrare in tutti i tessuti, nelle cellule, compresi i nuclei, alterando l'assetto epigenetico.
I bambini che possono sviluppare un disturbo dello spettro autistico sono particolarmente vulnerabili ai metalli tossici a causa della mancanza di solfato sierico e glutatione, importanti per i sistemi di detossificazione dell'organismo.

Nei vaccini viene utilizzato per provocare una reazione immunitaria più duratura.
Ha quindi lo scopo di innescare una risposta infiammatoria, intrappolare l'antigene in modo da rilasciarlo lentamente per provocare più facilmente una risposta immunitaria. Ha un effetto diretto sui monociti, cellule presenti nel sangue in grado di intercettare sostanze estranee, fagocitarle e attivare la risposta immunitaria attraverso varie vie, fra cui l'attivazione di molecole accessorie per la stimolazione dei linfociti T. Produce anche una maggiore differenziazione dei monociti in cellule dendritiche (cellule altamente specializzate, in

grado di presentare l'antigene) che a loro volta scatenano la risposta immunitaria e provocano un aumento della sintesi di interleuchina 4, che stimola la produzione di anticorpi agendo sui linfociti Th2. Sintetizzando, da una parte stimola i monociti e quindi agisce principalmente sulla risposta cellula mediata o Th1, dall'altra aumenta la sintesi dell'interleuchina 4 e quindi attiva la risposta linfocitaria Th2 con la conseguenza produzione di anticorpi.
(Per evitare l'azione di rigetto del feto, il sistema immunitario della madre è sbilanciato verso una risposta di tipo Th2, quando nasce il bambino la risposta è quindi simile. Dopo la nascita il sistema immunitario viene stimolato dal latte materno a sviluppare anche risposte Th1.)

Provoca delle possibili reazioni in soggetti con una determinata espressione genetica:

1) **Patologie autoimmuni** tanto da poter parlare di **Sindrome Autoimmune Indotta da Adiuvanti** (ASIA).

Infatti evidenze sperimentali hanno mostrato che la contemporanea somministrazione di 2 o 3 sostanze ad azione adiuvante possono superare la resistenza genetica alle malattie autoimmuni scatenando quella patologia a cui l'organismo è predisposto.

2) **DSA o disturbo dello spettro autistico**

La dose di idrossido di alluminio nei vaccini destinati agli adulti e in quelli destinati ai bambini è uguale, non considerando il peso diverso e quindi la tossicità della sostanza in relazione a esso. In ogni caso i neonati hanno una fisiologia che li rendono molto più vulnerabili agli insulti tossici e quindi non è tanto importante la dose, ma la presenza della sostanza. Visto che negli adulti gli adiuvanti contenenti alluminio sono stati collegati a malattie autoimmuni e infiammatorie, ancor di più i bambini possono essere a rischio per il loro sistema immunitario che ancora non è perfettamente competente. In aggiunta, le risposte immunitarie periferiche influenzano le funzioni cerebrali in quanto c'è un cross talk fra sistema immunitario e nervoso centrale.

FORMALDEIDE: è stata già inserita dal 2004 dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro come sostanza cancerogena per la specie umana.

È un gas incolore e dall'odore acre, irritante per le mucose, utilizzato nelle più varie lavorazioni: resine sintetiche, colle, solventi, conservanti, disinfettanti e deodoranti, detergenti, cosmetici e tessuti. Viene usata anche nei gelificanti e nella lavorazione di alcuni formaggi come il provolone; nel passato veniva aggiunto nel grana padano come antibatterico e nel tabacco.
Oltre a essere potenzialmente cancerogeno, ha degli effetti sul breve periodo quali irritazione, infiammazione, disturbi della vista, nausea, dermatiti.

L'assorbimento prolungato può dare effetti genotossici e forme tumorali soprattutto cancro rinofaringe, carcinoma sino-nasale e leucemia mieloide.
La formaildeide è usata nei vaccini come antimicrobico e disattivante i virus; alcuni studi però sottolineano il fatto che in quanto interferisce nei legami fra DNA e proteine, soprattutto quelle del rivestimento esterno del virus, cambia la chimica di tali proteine e può modificare quelle del virus originale, per cui non è così sicuro che i vaccini inducano immunità. Inoltre, quando per via inoculatoria la formaldeide viene introdotta con il virus, il complesso viene fagocitato dai macrofagi che, oltre a scindere le sostanze, la libera e questa penetra con un rilascio lento in circolo.

NANOPARTICELLE:

(da ***"Vaccini come induttori di nanopatologie: inquinamento da micro e nanoparticelle"***, Stefano Montanari)

L'inquinamento a cui siamo sottoposti nell'epoca industriale è determinato in grossa parte dalle combustioni che produce un quantitativo di polveri di diverse dimensioni, secondo la temperatura degli inceneritori e di diverse composizioni in relazione a quello che si brucia.

Alcune sono talmente piccole che non solo raggiungono i polmoni, ma riescono a passare in circolo e arrivare quindi ai vari organi dove possono provocare un processo infiammatorio atto a eliminare il corpo estraneo. Oltre a essere riconosciute come sostanze estranee e dare luogo a un tessuto di granulazione, possono penetrare nel nucleo cellulare portando mutazioni del DNA.

Più la particella è piccola più è pericolosa perché passa in circolo, e anche la composizione e la forma sono importanti per la loro patogenicità, quelle a ago per esempio sono più penetranti nei tessuti.

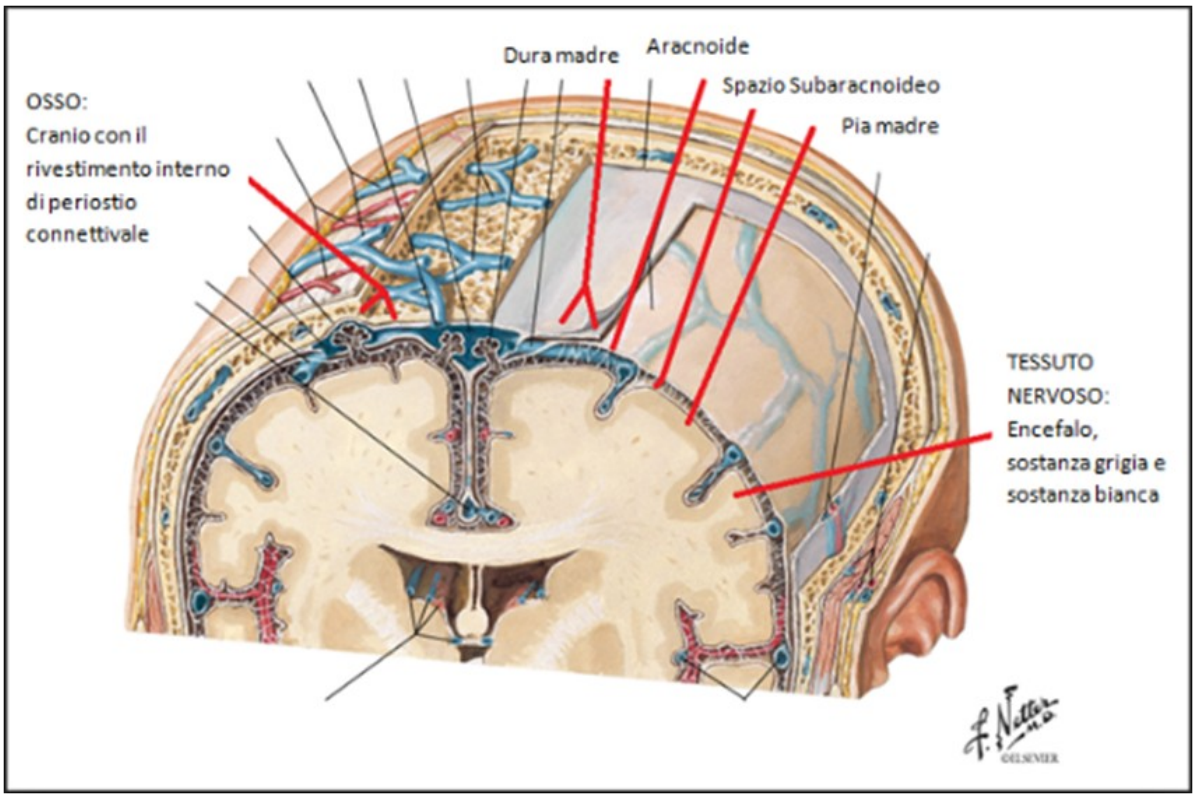
L'autore, insieme alla moglie ricercatrice e direttrice del Laboratorio di Biomateriali della Università di Modena, ha svolto una serie di indagini sulla presenza di nanoparticelle in varie sostanze fra cui alimenti, farmaci e anche vaccini. In questi ultimi hanno rilevato la presenza di particelle solide inorganiche di varia natura, non biodegradabili e non compatibili con i tessuti biologici. Sulla possibilità di dimostrare come possano procurare danni nei tessuti in seguito alle vaccinazioni non ci sono studi diretti, quello che si può ipotizzare è che queste nanoparticelle iniettate, così differenti l'una dall'altra, possono nel tempo dare luogo a tessuti granulomatosi in vari organi secondo le caratteristiche del soggetto e della nanoparticella. I danni potrebbero essere anche a livello cerebrale o di tipo meccanico, legato alla formazione di un agglomerato con successivo tessuto di granulazione, oppure elettrico in relazione all'attività elettrica della particella.

LE MENINGITI

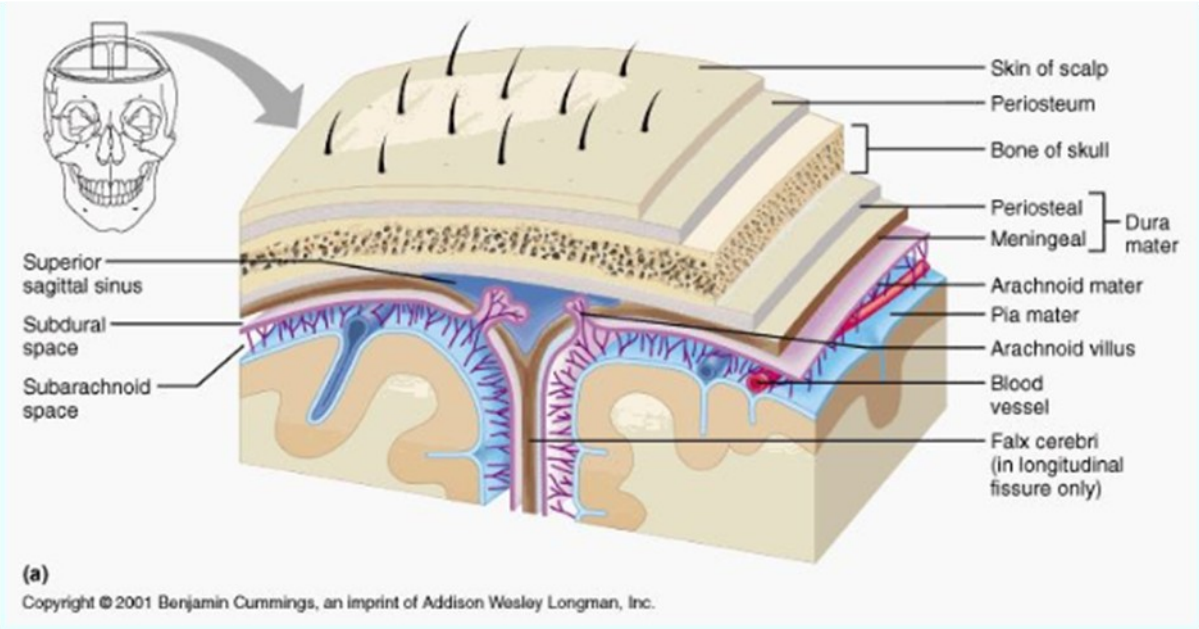
(per ulteriori informazioni vi consiglio di leggere l'articolo di Eugenio Serravalle sul sito AsSis)

DEFINIZIONE:

Sono delle infiammazioni che coinvolgono lo spazio subaracnoideo, la pia aracnoide, il fluido cerebrospinale e in misura minore i tessuti superficiali del cervello. Le meningi sono tre foglietti che circondano il cervello e il midollo spinale, la dura che è la più esterna, la pia la più interna e la aracnoide che è quella intermedia, questa ultima è composta di due foglietti fra i quali si trova uno spazio virtuale detto spazio sub aracnoideo.



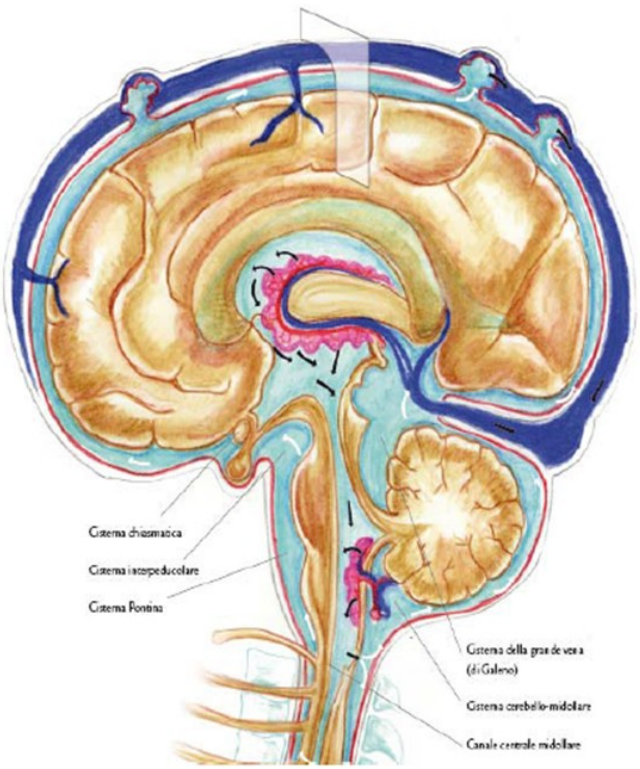
Possono essere di origine batterica, virale e fungina; quelle più gravi sono di origine batterica in quanto causano un accumulo di pus nello spazio subaracnoideo, con difficoltà di deflusso del liquor e aumento del volume dei ventricoli che si trovano nel cervello e interessamento di quelle strutture che si trovano in quella zona come le radici nervose.



La forma batterica è più rara di quella virale, ma più importante a livello organico. In genere il maggior numero di casi di meningite batterica è da imputare al Pneumococco, seguito dal Meningococco e dall'Haemophilus Influenzae. Possono poi causare le meningiti l'Escherichia coli, il bacillo della Tubercolosi, la Salmonella ecc... per cui non ci può essere un solo vaccino contro la meningite.

ENTRATA NEL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO

Mentre sono nel circolo ematico, i batteri che causano meningite devono evitare di essere fagocitati dai leucociti polimorfonucleati e dalle cellule reticoloendoteliali e devono evitare di essere lisati dal complemento e dagli anticorpi specifici.
Una volta evitato l'attacco, i batteri si riversano nello spazio subaracnoidale e, quindi, nel liquor Le vie di ingresso preferenziali verso questo spazio sono aree di resistenza minima come i plessi coronoidei, i seni venosi durali, la lamina cribrosa, i capillari cerebrali, siti di ferite chirurgiche, traumatiche o congenite del Sistema Nervoso Centrale o siti di infezione parameninge (es.: ascesso epidurale).



Come si manifesta: quadro simil-influenzale con febbre alta, dolori muscolari, nausea per arrivare a sintomi di maggior interesse neurologico quali confusione, mal di testa violento con rigidità nucale, vomito, sonnolenza, convulsioni, fotosensibilità, petecchie a livello cutaneo che si allargano fino a sembrare delle bruciature.

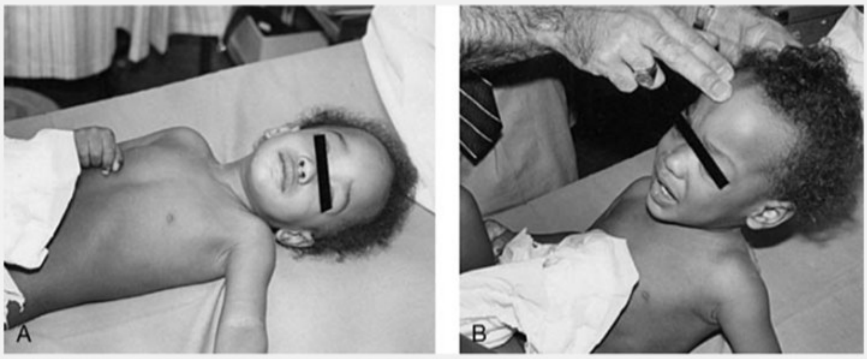


FIGURE 84.3. Child with meningitis who demonstrates ill appearance and nuchal rigidity. **A:** Patient lying supine with neck in neutral position. **B:** Pain grimace and resistance (lifting of shoulders) upon attempted flexion of the neck.

Source: Shah BR, Lucchesi M: *Atlas of Pediatric Emergency Medicine*: http://www.accessemergencymedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Nei neonati è presente una fontanella protrusa e il bambino emette un grido particolare.

Source: Shah BR, Lucchesi M: *Atlas of Pediatric Emergency Medicine*: http://www.accessemergencymedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Ci sono poi dei segni che possono indicare ancora più significativamente la meningite:

Segni ipertonico-antalgici

- Posizione a "**Cane Da Fucile**" con decubito laterale,addome contratto, iperestensione della testa e a volte anche del tronco, gambe flesse sulle cosce e cosce flesse sul bacino.
- **Segno di kernig**:a pz supino con coscia flessa sulla gamba a 90°, c'è l'impossibilità ad estendere la gamba.
- **Segno di Brudzinski**: a pz supino, flettendo passivamente la nuca in avanti o alla pressione sulla sinfisi pubica, si flettono le cosce sul bacino e le gambe sulle cosce.
- **Segno di Binda:** alla rotazione passiva della testa si ha sollevamento della spalla controlaterale.

Kernig's sign
ADAM.

Brudzinski's neck sign
© ADAM, Inc.

EPIDEMIOLOGIA:
dal 1996 in Italia è attivo un sistema di sorveglianza dedicato alle meningiti batteriche, per cui possono essere rintracciati dati che riguardano le varie regioni, per ogni anno.

TRATTO DAL SITO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

INFORMAZIONI GENERALI

Revisione a cura di Fortunato Paolo D'Ancona - reparto Epidemiologia delle malattie infettive, Cnesps – Iss referente scientifico dell'Istituto Superiore di Sanità

12 marzo 2015 - Le malattie batteriche invasive (Mib), cioè meningiti, sepsi, polmoniti batteriemiche ed altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili, rappresentano una importante causa di morbosità, e sono caratterizzate da una elevata frequenza di gravi complicanze. Dal punto di vista clinico, queste malattie presentano una sintomatologia scarsamente specifica per singolo agente eziologico.

L'accertamento della loro eziologia è quindi di estrema importanza, non solo ai fini terapeutici e per la eventuale profilassi dei contatti, ma anche per quanto riguarda la loro prevenzione primaria poiché alcune di esse sono prevenibili con vaccinazione.

L'attuale ***sorveglianza nazionale***, in vigore dal 2007, integra la sorveglianza delle meningiti batteriche esistente dal 1994 (Lettere Circolari del ministero della Salute del 29 dicembre 1993 e del 27 luglio 1994) e richiede la segnalazione di tutte le forme di malattia invasiva da patogeni per i quali esiste un vaccino disponibile.

Le meningiti, infatti, rappresentano la "punta dell'iceberg" delle malattie batteriche invasive, ma costituiscono, una percentuale dei casi totali. Come è noto, ad oggi sono disponibili vaccini per la prevenzione delle infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), da *Neisseria meningitidis* (meningococco) di tipo A, B, C, Y, W135 e da alcuni sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco), efficaci già nel primo anno di vita. La conoscenza dei casi causati da questi patogeni è fondamentale per stimare la quota di casi prevenibili, e l'impatto delle strategie intraprese.

COSA SONO LE MALATTIE BATTERICHE INVASIVE?

Sono quadri clinici in cui alcuni batteri hanno raggiunto siti normalmente sterili. In particolare le forme più frequenti sono le meningiti e le sepsi. Queste due forme spesso si sovrappongono per cui i batteri possono essere isolati contemporaneamente da entrambi i siti.

La sepsi è una infiammazione sistemica causata dalla presenza dell'organismo nel sangue. La sua severità (a secondo del patogeno) può andare da una modesta febbricola che si

risolve spontaneamente, sino a quadri con shock settici che possono evolvere in esito fatale.

In Italia dal 1994 è attivo un **sistema di sorveglianza nazionale** dedicato alle meningiti batteriche che negli anni successivi si è ampliato a includere tutte le malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo (i batteri più frequentemente responsabili di sepsi). La sorveglianza è coordinata dall'Istituto superiore di sanità ed è estesa a tutto il territorio nazionale.

MALATTIE BATTERICHE INVASIVE: CAUSE E AGENTI PATOGENI

I batteri che sono più frequente causa di malattie batteriche invasive sono tre:

- ***Neisseria meningitidis*** (meningococco) alberga nelle alte vie respiratorie (naso e gola), spesso di portatori sani e asintomatici (2-30% della popolazione). La sua presenza non è correlata a un aumento del rischio di meningite o di altre malattie gravi. È stato identificato per la prima volta nel 1887, anche se la malattia era già stata descritta nel 1805 nel corso di un'epidemia a Ginevra. Si trasmette da persona a persona attraverso le secrezioni respiratorie. Il meningococco è un batterio che risente delle variazioni di temperatura e dell'essiccamento. Dunque, fuori dell'organismo sopravvive solo per pochi minuti. La principale causa di contagio è rappresentata dai portatori sani del batterio: solo nello 0,5% dei casi la malattia è trasmessa da persone affette dalla malattia. Esistono 13 diversi sierogruppi di meningococco, ma solo sei causano meningite e altre malattie gravi: più frequentemente A, B, C, Y e W135 e molto più raramente in Africa, X. In Italia e in Europa, i sierogruppi B e C sono i più frequenti. I sintomi non sono diversi da quelli delle altre meningiti batteriche, ma nel 10-20% dei casi la malattia è rapida e acuta, con un decorso fulminante che può portare al decesso in poche ore anche in presenza di una terapia adeguata. I malati di meningite o altre forme gravi sono considerati contagiosi per circa 24 ore dall'inizio della terapia antibiotica specifica. La contagiosità è comunque bassa, e i casi secondari sono rari. Il meningococco può tuttavia dare origine a focolai epidemici. Per limitare il rischio di casi secondari, è importante che i contatti stretti dei malati effettuino una profilassi con antibiotici. Nella valutazione di contatto stretto (che deve essere fatta caso per caso) vengono tenuti in considerazione:

a) i conviventi, considerando anche l'ambiente di studio (la stessa classe) o di lavoro (la stessa stanza)

b) chi ha dormito o mangiato spesso nella stessa casa del malato

c) le persone che nei sette giorni precedenti l'esordio hanno avuto contatti con la sua saliva (attraverso baci, stoviglie, spazzolini da denti, giocattoli)

d) i sanitari che sono stati direttamente esposti alle secrezioni respiratorie del paziente

(per esempio durante manovre di intubazione o respirazione bocca a bocca.

La sorveglianza dei contatti è importante per identificare chi dovesse presentare febbre, in modo da diagnosticare e trattare rapidamente eventuali ulteriori casi. Questa sorveglianza è prevista per 10 giorni dall'esordio dei sintomi del paziente. Il periodo di incubazione è generalmente 3-4 giorni (da 2 fino a 10 giorni) Inoltre, bisogna considerare che il meningococco può causare sepsi meningococcica (un quadro clinico, talvolta molto severo, per la presenza del meningococco nel sangue con febbre alta, ipotensione, petecchie, insufficienza da parte di uno o più organi fino anche ad un esito fatale) che può presentarsi da solo o coesistere con le manifestazioni cliniche della meningite.

- *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) è l'agente più comune di malattia batterica invasiva. Oltre alla meningite, può causare quadri clinici di sepsi (generalmente con una sintomatologia di febbre alta, con una forma non così severa come la spesi meningococcica) polmonite o infezioni delle prime vie respiratorie, come l'otite. Come il meningococco, si trasmette per via respiratoria ma lo stato di portatore è assolutamente comune (5-70% della popolazione adulta). Esistono più di 90 tipi diversi di pneumococco. Le meningiti e le sepsi da pneumococco si presentano in forma sporadica, e non è indicata la profilassi antibiotica per chi è stato in contatto con un caso poiché non si verificano focolai epidemici.

- *Haemophilus influenzae* b (emofilo o Hi) era fino alla fine degli anni Novanta la causa più comune di meningite nei bambini fino a 5 anni. Con l'introduzione della vaccinazione con l'uso del vaccino esavalente i casi di meningite causati da questo batterio si sono ridotti moltissimo. In passato il tipo più comune era l'*Haemophilus influenza* b (verso il quale è diretto il vaccino), **mentre oggi sono più frequenti quelli non prevenibili con vaccinazione**. *(la sottolineatura è mia per mettere in evidenza delle frasi a mio avviso significative).* In caso di meningite da Hi, è indicata la profilassi antibiotica dei contatti stretti.

SEPSI: SINTOMI E DIAGNOSI

Come precedentemente descritto, i sintomi variano da una febbre transitoria (spesso più frequentemente chiamate batteriemie nel caso di infezioni da pneumococco) a invece infezioni sistemiche con compromissione di molti organi fino allo) shock settico.

Malattie batteriche invasive: fattori di rischio e possibili complicazioni

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo della meningite batterica vanno elencati:

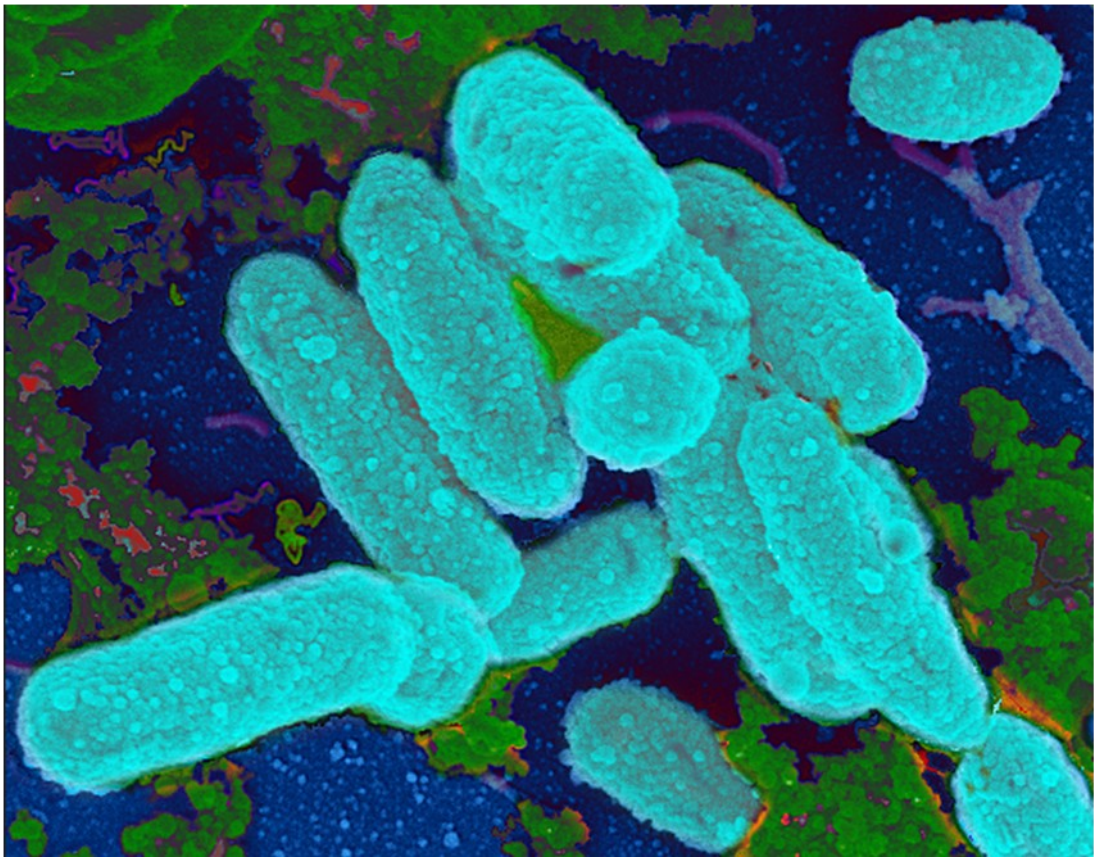
- **età:** queste patologie colpiscono soprattutto i bambini sotto i 5 anni e altre fasce di età che variano a seconda del germe. Infatti le forme da meningococco interessano, oltre i bambini piccoli, anche gli adolescenti e i giovani adulti, mentre le meningiti da pneumococco colpiscono soprattutto i bambini e gli anziani. **L'introduzione dei vaccini nel calendario vaccinale pediatrico e dell'adolescente (solo per il meningococco) stanno riducendo il numero dei casi in questa fascia di età** (si sta forse spostando verso altri periodi della vita?)
- **stagionalità**: la malattia è più frequente tra la fine dell'inverno e l'inizio della primavera, anche se casi sporadici si verificano durante tutto l'anno
- **vita di comunità**: le persone che vivono e dormono in ambienti comuni, come gli studenti nei dormitori universitari o le reclute, hanno un rischio più elevato di meningite da meningococco e di *Haemophilus influenzae*
- **fumo ed esposizione al fumo passivo**
- **patologie**: altre infezioni delle prime vie respiratorie o alcune immunodeficienze possono determinare un maggior rischio di malattia meningococcica. Immunodepressione, asplenia, insufficienza cardiaca, asma e l'Hiv sono invece un fattore di rischio per la malattia invasiva pneumococcica.

La malattia può avere complicazioni anche gravi, con possibili esiti permanenti.

Sul fronte della lotta al meningococco, sono attualmente disponibili vaccini polisaccaridici contro i sierogruppi A, C, Y e W 135, che però forniscono una protezione di breve durata ai soli soggetti di età maggiore di 2 anni, il vaccino coniugato contro il sierogruppo C (usato attualmente nei calendari vaccinali in Italia) e il vaccino coniugato contro i sierogruppi A, C, Y e W 135.

È di recente introduzione (2014) sia nel mercato che nell'offerta vaccinale di alcune regioni un vaccino per prevenire le forme invasive da meningococco di sierogruppo B.

In caso di focolai epidemici da meningococco C, le attuali raccomandazioni internazionali indicano l'opportunità di introduzione della vaccinazione su larga scala nell'area geografica interessata quando l'incidenza è superiore a 10 casi per 100.000 abitanti nell'arco di tre mesi. (in questo periodo in Toscana non si sono toccati questi valori).



HAEMOPHILUS INFLUENTIAE:

batterio capsulato e quindi protetto esternamente dall'attacco dei globuli bianchi. Ne esistono 6 sierogruppi classificati con delle lettere dell'alfabeto che vanno dalla A alla F, quello per cui si effettua il vaccino che è introdotto nell'esavalente è il B.

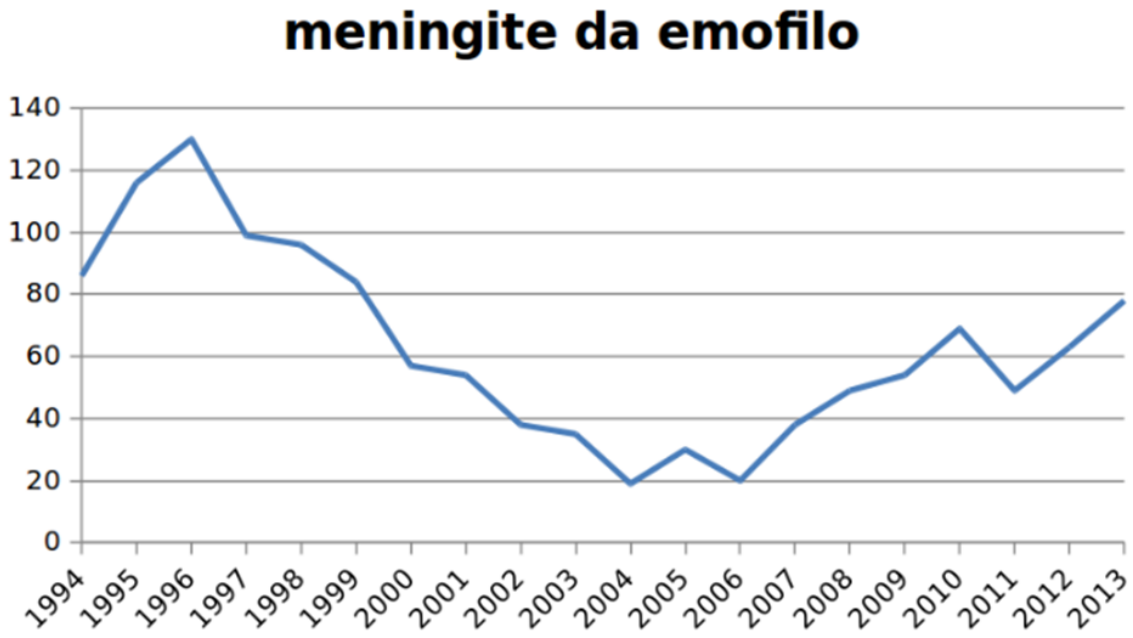
Era il maggiore responsabile di casi di meningite nei bambini al di sotto dei 5 anni, mentre quasi del tutto poco rilevante la sua incidenza negli adulti.

Gli emofili fanno parte della normale flora batterica della gola e del naso, non danno problemi particolari e si trasmettono da persona a persona per via aerea.

Per cui si ha nella maggior parte dei casi una immunità naturale senza grossi problemi, in alcuni casi invece può raggiungere il sangue e localizzarsi in vari organi fra cui le meningi.

La vaccinazione è stata introdotta nel Piano Nazionale Vaccini nel 1996 e nell'esavalente nel 2005. Dal numero di casi e dal grafico che ho tratto dal sito di Eugenio Serravalle, quello che risulta è che la fase discendente è presente già dal 1997, quando ancora non c'era una vaccinazione di massa. Sicuramente dopo i casi sono continuati a decrescere anche prima dell'esavalente; alcuni possono poi anche sostenere che la campagna vaccinale verso questo batterio fosse già iniziata su raccomandazione del pediatra.

ANNO	TOTALE CASI	Streptococcus pneumoniae	Neisseria meningitidis	Haemophilus influenzale	Strept B	M.Tubercolosis	Listeria	Altro	Non identificato
2013	1369	963	162	78	20	9	47	63	54
2012	1178	797	137	63	18	10	40	71	58
2011	1113	730	152	49	14	8	40	61	78
2010	1343	848	149	70	21	15	68	82	70
2009	1276	738	187	54	16	10	55	79	137
2008	1255	691	180	49	24	13	56	84	158
2007	1063	524	183	38	27	13	44	78	156
2006	768	270	179	20	20	8	33	74	164
2005	1033	290	324	30	28	14	28	99	220
2004	982	300	343	19	34	16	35	67	168
2003	966	308	277	35	21	18	26	79	202
2002	838	228	217	38	29	33	36	70	187
2001	802	232	208	54	26	24	32	56	175
2000	910	243	250	57	26	33	39	65	197
1999	1057	306	275	84	30	52	36	65	209
1998	841	258	155	96	32	32	33	57	178



Sempre da questo grafico, emerge che negli ultimi tre anni si è osservato un aumento dell'incidenza. Il grafico è legato alle infezioni totali di Haemophilus e non solo da quello B per cui ci si vaccina; è quindi difficile valutare l'effetto di quest'ultima. Ma anche se scoprissimo che fossero sierogruppi differenti non cambia molto la lettura per quanto mi riguarda,

il microrganismo può essere decimato o annientato per un periodo e poi si organizza in qualche modo, o sviluppa resistenza, o si sposta verso un sierogruppo differente.

MENINGOCOCCO:

batteri divisi in sierogruppi, sierotipi e sierosottotipi differenti. In genere, come già si poteva vedere dalla tabella precedente, l'infezione di meningococco non è alta, si tratta nel 2013 di 162 casi pari allo 0,25 su 100.000 abitanti; si parla di epidemia quando si hanno 10 casi su 100.000. In genere il sierogruppo B è quello più frequente rispetto agli altri, per questo è stato inserito nel Piano Nazionale Vaccini da effettuarsi il prossimo anno, anche se ora lo stanno già distribuendo gratuitamente ai nuovi nati. Fino a ora quindi il menigococco di tipo C, anche se più letale, risultava meno invasivo.

Come nel caso precedente, il meningococco è presente nelle prime vie respiratorie, portando a immunità senza sviluppo della malattia conclamata, o di alcuni sintomi che possono essere confusi con altre forme "da raffreddamento".

Come già descritto, in un piccolo numero di persone, per motivi che non sono facili da prevedere, si immette nel circolo e causa quella che si chiama sepsi e la sintomatologia a livello meningeo.

Si può parlare di barriera ematoencefalica, poco attiva, o di una sensibilità particolare di questi soggetti, o di una loro alterazione a livello immunitario tale da favorirne la diffusione

o da stile di vita che va a indebolirlo. La mancanza per esempio del complemento C5, C6, C7, C8 e C9: porta alla mancanza di lisi mediata del complemento (un'altra via immunitaria che agisce a livello ematico e che provoca la distruzione del batterio), è particolarmente importante per difendersi da infezioni di Neisseria meningitidis e Neisseria gonorrhoeae.

I livelli del complemento possono essere diminuiti, oltre che a causa di un deficit ereditario (condizione relativamente rara), a causa di un aumentato consumo.

Il deficit ereditario di una delle proteine del complemento di norma provoca una maggior frequenza di infezioni microbiche o malattie autoimmuni. Se il deficit è causato da una condizione acuta o cronica sottostante, i livelli di complemento abitualmente ritornano alla normalità, quando la condizione stessa viene risolta.

VIE DI CONTAGIO: aerea; come nel caso precedente, fuori dall'organismo sopravvive per alcuni minuti perché termolabile, di solito è il portatore sano la maggior causa di malattia, mentre solo lo 0,5 % è trasmesso da persone malate.

INCUBAZIONE: da 1 a 10 giorni.

Come l'Haemophilus anche il Meningococcco può essere capsulato o no, nel primo caso le nostra attivazione immunitaria si trova in maggiore difficoltà per vari motivi:

A) la capsula rende impossibile la fagocitosi e la lisi complemento mediata

B) c'è un mascherando delle proteine della membrana esterna del batterio e quindi gli anticorpi si sintetizzino con difficoltà

C) inoltre possono facilmente scambiare il materiale genetico responsabile della sintesi capsulare con conseguente modificazione del fenotipo.

Il Meningococco che ha causato in Toscana gli ultimi casi di meningite è di tipo C come sierogruppo (la classificazione del sierogruppo è legato al polisaccaride della capsula), mentre il sierotipo porta la sigla st 11 legato alle proteine esterne che si trovano sotto la capsula.

EPIDEMIOLOGIA:

in alcune aree del mondo si presenta in forma epidemica (Africa, alcuni paesi dell'America del Sud e dell'Asia). Nelle altre zone del mondo si manifesta come casi sporadici. L'Italia rispetto al resto di Europa si posiziona nei paesi a più bassa incidenza.

La vaccinazione è entrata nel Piano Nazionale Vaccinale nel 2009, era già stata segnalata nel Piano Sanitario Nazionale 2003-2005. Secondo quindi questo nuovo calendario i bambini devono essere vaccinati contro Pneumococco e Meningococco C entro il primo anno di vita considerata l'età più a rischio .

Sempre tratto dall'articolo di Eugenio Serravalle possiamo vedere l'andamento del numero di casi legati di tre tipi differenti di Meningococco negli ultimi anni, ricordandoci che il Meningococco C è entrato nel calendario vaccinale dal 2009, quando ormai i casi erano già in fase discendente. Alcuni potrebbero contestare che fosse raccomandato prima, in ogni caso il numero dei soggetti ammalati nel 2012 sembrano simili a quelli del 1994 quando il vaccino non era stato ancora introdotto né raccomandato.

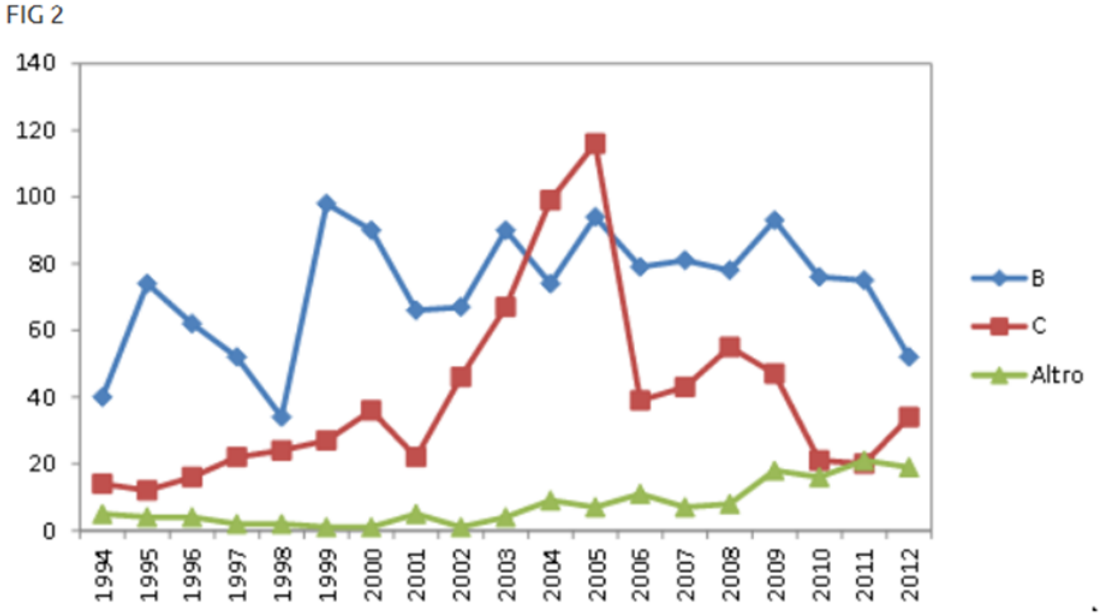


FIG 2 Numero di casi di malattia invasiva da meningococco per sierogruppo e anno. Italia, 1994-2012.

In realtà il calendario nazionale riporta per il Meningococco C la vaccinazione ai soggetti con rischio elevato e per gli altri soggetti vaccinazione in base a specifici programmi regionali. Il tutto è stato modificato nell'ultimo Piano Nazionale Vaccinale 2012-2014. Il vaccino viene quindi effettuato a 13-15 mesi e negli adolescenti non precedentemente vaccinati per garantire una copertura del 95% nella fascia di età più a rischio con quindi una possibile eradicazione del batterio. Peccato che come già riportato precedentemente attraverso le parole del referente dell'Istituto Superiore di Sanità i vaccini abbiamo modificato l'incidenza per fasce d'età.

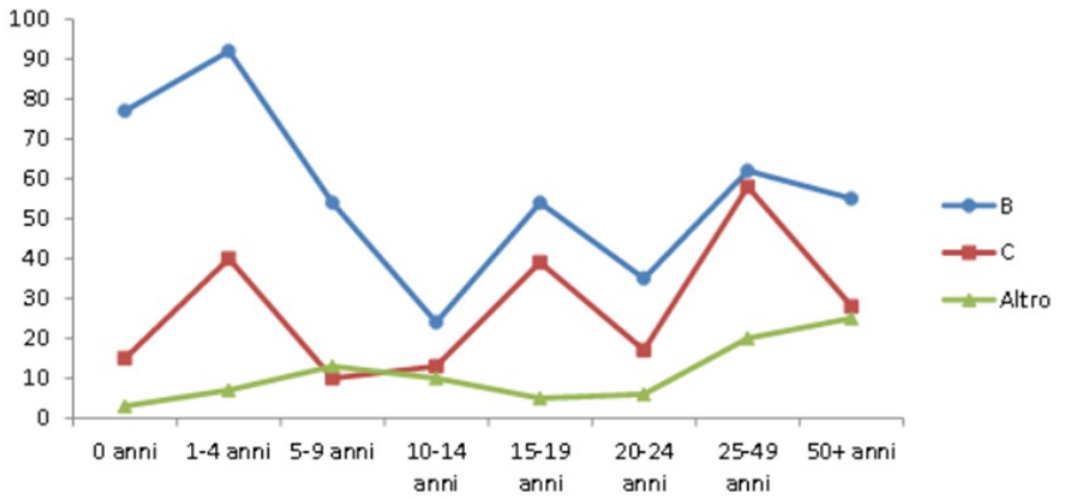


FIG 3 Numero casi di malattia invasiva da meningococco, per sierogruppo e fascia di età. Italia, 2007-2012

Il periodo in cui si manifestano maggiormente i casi di meningite sono l'inverno e la prima parte della primavera.

(A proposito di epidemie in altri paesi è stato fatto uno studio omeopatico di prevenzione in caso di EPIDEMIA di meningite in Brasile. Il primo studio è stato nel 1974 dove a 18.640 bambini fu somministrato Meningococcinum 30 ch in un'unica dose, contro 6.340 bambini a cui non fu somministrato nulla. Fra i 18.640 ci furono 4 casi di infezione da Meningococco, mentre nell'altro gruppo, anche meno numeroso, 32 casi. Da questi dati è stata calcolata quindi una copertura del 95%.

Nel 1998 sempre in Brasile fu condotto uno studio più ampio: a 65.826 persone fra lo zero e i 20 anni fu somministrato Meningococcinum 30 ch, mentre a 23.532 non fu dato. Nell'arco di un anno di tempo dei 65.827 si verificarono solo 4 casi di meningite mentre nell'altro gruppo 20. Alcuni hanno sostenuto che se fosse stato dato con un dosaggio più alto o somministrato alla 30 ch, però più di una volta, la copertura sarebbe stata maggiore. Il rimedio è

stato dato a prescindere dal tipo di meningite in quanto in omeopatia quello che interessa sono i sintomi che sono simili in ogni tipo di infezione meningea.)

Come già detto prima tramite le parole del referente scientifico dell'Istituto Superiore di Sanità, le attuali raccomandazioni internazionali INDICANO UNA VACCINAZIONE DI MASSA PER FORME EPIDEMICHE IN CASO DI INCIDENZA SUPERIORE A 10 CASI SU 100.000.

L'incidenza: maggiore nella fascia di età 0-4 anni, e in particolare nel primo anno di vita in cui supera i 3 casi su 100.000, si mantiene elevata fra i 15-24 anni per poi dimezzarsi.

Numero di casi di meningite in Toscana dal 2010 al 2014: 16 nel 2014, 12 nel 2013, 18 nel 2012, 12 nel 2011, 16 nel 2010, in questi mesi da gennaio a ora i casi sono stati 22 di cui 18 da Meningococco C.

QUALI VACCINI VENGONO SOMMINISTRATI:

1) ai 13 mesi di vita del bambino il vaccino antimeningococco C monovalente coniugato (in quanto ha un carrier che rende più duratura la produzione anticorpale)

2) sopra i due anni il tetravalente che può essere di due tipi, coniugato o no, in quanto la risposta del monovalente è scarsa dopo i 2 anni

- tetravalente A, C, W 135, Y coniugato
- tetravalente A, C, W 135, Y non coniugato

Tabella 5: Persistenza delle risposte immunitarie a circa 21 mesi, 3 e 5 anni dopo la vaccinazione con Menveo (soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni al momento della vaccinazione)

Sierogruppo	Tempistica	Percentuali di soggetti con hSBA≥1:8	hSBA GMT
		Menveo	Menveo
A		N=102	N=102
	21 mesi	44 (34, 54)	6,46 (4,7; 8,88)
	3 anni	37 (28, 47)	5,51 (3,89; 7,81)
	5 anni	34 (25, 44)	4,36 (3,09; 6,14)
C		N=102	N=102
	21 mesi	61 (51, 70)	11 (8,01; 14)
	3 anni	68 (58, 77)	16 (11, 26)
	5 anni	64 (54, 73)	14 (8,74; 24)

DAL BUGIARDINO DEL VACCINIO TETRAVALENTE MENVEO CHE VIENE SOMMINISTRATO ORA IN TOSCANA SOPRA I DUE ANNI DI ETA'

Reazioni avverse osservate negli studi clinici

Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni

La caratterizzazione del profilo di sicurezza di Menveo nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni si basa sui dati provenienti da quattro studi clinici nei quali 3181 soggetti hanno ricevuto Menveo.

Tabella 2: Immunogenicità di una dose di Menveo o ACWY-PS in soggetti di età compresa tra 2 e 10 anni, misurata un mese e dodici mesi dopo la vaccinazione

Sierogruppo	1 mese dopo la vaccinazione				12 mesi dopo la vaccinazione			
	hSBA ≥1:8 (95% IC)		hSBA GMT (95% IC)		hSBA ≥1:8 (95% IC)		hSBA GMT (95% IC)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=280	N=281	N=280	N=281	N=253	N=238	N=253	N=238
	79% (74, 84)	37% (31, 43)	36 (30, 44)	6,31 (5,21; 7,64)	23% (18, 29)	13% (9, 18)	3,88 (3,39; 4,44)	3 (2,61; 3,44)
C	N=281	N=283	N=281	N=283	N=252	N=240	N=252	N=240
	73% (68, 78)	54% (48, 60)	26 (21, 34)	15 (12, 20)	53% (47, 59)	44% (38, 51)	11 (8,64;, 13)	9,02 (7,23; 11)
W135	N=279	N=282	N=279	N=282	N=249	N=237	N=249	N=237
	92% (88, 95)	66% (60, 71)	60 (50, 71)	14 (12, 17)	90% (86, 94)	45% (38, 51)	42 (35, 50)	7,57 (6,33; 9,07)
Y	N=280	N=282	N=280	N=282	N=250	N=239	N=250	N=239
	88% (83, 91)	53% (47, 59)	54 (44, 66)	11 (9,29; 14)	77% (71, 82)	32% (26, 38)	27 (22, 33)	5,29 (4,34; 6,45)

Le reazioni avverse più comuni durante gli studi clinici sono generalmente durate uno o due giorni e non erano gravi.

Le reazioni avverse erano:

- Metabolismo e disturbi della nutrizione:
- Comune: disordini alimentari
- Patologie del sistema nervoso:
- Molto comune: sonnolenza, cefalea
- Patologie gastrointestinali:
- Comune: nausea, vomito, diarrea
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
- Comune: rash
- Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo:

- Comune: mialgia, artralgia
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
- Molto comune: irritabilità, malessere, dolore della sede di iniezione, eritema nella sede di iniezione
- (≤ 50 mm), indurimento della sede di iniezione (≤ 50 mm)
- Comune: eritema nella sede di iniezione (>50 mm), indurimento della sede di iniezione (>50 mm),
- brividi, febbre ≥38°C
- Non comune: prurito nella sede di iniezione

Soggetti di età compresa tra 11 e 65 anni

La caratterizzazione del profilo di sicurezza di Menveo in adolescenti e adulti si basa sui dati provenienti da cinque studi clinici randomizzati controllati con l'inclusione di 6401 partecipanti (di età compresa tra 11 e 65 anni) a cui è stato somministrato Menveo. I soggetti che hanno ricevuto Menveo appartenevano rispettivamente, nelle percentuali del 58,9%, del 16,4%, del 21,3% e del 3,4%, alle seguenti fasce di età 11-18 anni, 19-34 anni, 35-55 anni e 56-65 anni. I due studi di sicurezza principali erano sperimentazioni randomizzate e controllate attivamente, che hanno arruolato partecipanti di età rispettivamente compresa tra 11 e 55 anni (N=2663) e 19 e 55 anni (N=1606).

L'incidenza e la gravità di qualsiasi reazione locale, sistemica e di altra natura sono risultate generalmente sovrapponibili nei gruppi di tutti gli studi trattati con Menveo e all'interno delle fasce d'età di adolescenti e adulti. Il profilo di reattogenicità e le percentuali di eventi avversi nei soggetti di età compresa tra 56 e 65 anni che hanno ricevuto Menveo (N=216) erano simili a quelli osservati nei soggetti riceventi Menveo di età compresa tra 11 e 55 anni.

Le reazioni avverse più comuni a livello sistemico e locale osservate nelle sperimentazioni cliniche erano: dolore nella sede d'iniezione e cefalea.

Nell'elenco fornito di seguito sono presentate le reazioni avverse riportate nei tre studi clinici principali e nei due studi di supporto, suddivise per classe sistemico-organica.

Gli effetti indesiderati più comuni riportati durante gli studi clinici sono durati in genere da un solo giorno a due giorni e in genere non erano gravi.

- Patologie del sistema nervoso:
- Molto comune: cefalea

- Non comune: capogiro
- Patologie gastrointestinali:
- Molto comune: nausea
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
- Comune: rash
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
- Molto comune: mialgia
- Comune: artralgia
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
- Molto comune: dolore della sede d'iniezione, eritema nella sede d'iniezione (≤50 mm),
- indurimento della sede d'iniezione (≤50 mm), malessere
- Comune: eritema nella sede d'iniezione (>50 mm), indurimento della sede d'iniezione (>50 mm),
- febbre ≥38°C, brividi
- Non comune: prurito nella sede d'iniezione

Nel gruppo di adolescenti, la sicurezza e la tollerabilità del vaccino sono state favorevoli relativamente a Tdap e non hanno subito variazioni sostanziali con la somministrazione concomitante o successiva di altri vaccini.

- Esperienza post-marketing (tutti i gruppi di età)
- Disturbi del sistema immunitario
- Non nota: ipersensibilità, inclusa anafilassi
- Patologie del sistema nervoso
- Non nota: convulsione tonica, convulsione febbrile, sincope
- Patologie dell'orecchio e del labirinto
- Non nota: vertigine
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
- Non nota: cellulite in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, compreso gonfiore esteso dell'arto sede di iniezione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del

medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

IL VACCINO ANTIMENINGOCOCCO B

Dal 2003 è stato messo in commercio il vaccino antimeningococco B; è composto da tre proteine antigeniche ricombinanti purificate del batterio e da tre vescicole della membrana esterna. È nato quindi da un procedimento complesso in quanto il polisaccaride capsulare di Meng B è poco immunogeno.

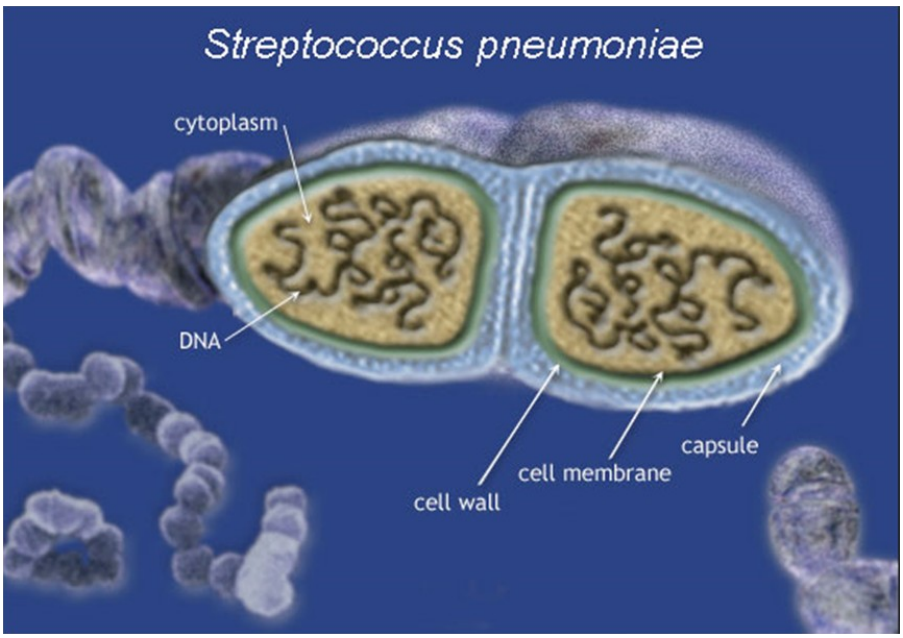
Il vaccino è stato sottoposto a un monitoraggio addizionale per garantire che i benefici siano inferiori ai rischi. Quindi ancora per 5 anni il vaccino sarà "sperimentato" in questo senso, stimolando operatori e pazienti a segnalare eventuali effetti collaterali che a oggi non sembrano essere così insignificanti. Inoltre per quanto riguarda la persistenza del titolo anticorpale si parla di circa 3 anni.

A livello Europeo a parte la Gran Bretagna, negli altri paesi viene consigliato in base al rischio di contrarre la malattia, pazienti immunodepressi (tra l'altro nel bugiardino c'è scritto di non usarlo in pazienti in tali situazioni), personale sanitario esposto e in focolai epidemici.

PNEUMOCOCCO

Della epidemiologia si è già accennato prima, più frequente nel primo anno di vita e negli anziani.

Come si evince dai dati sottostanti è la causa maggiore di infezioni meningee.



TAB 04. Agenti eziologici per regione - Anno 2011

	Popolazione al 1 gennaio 2011	Neisseria meningitidis	Streptococcus pneumoniae	Haemophilus influenzae	Streptococcus B	Mycobacterium tuberculosis	Listeria	Altro patogeno	Non identificato	TOTALE
Abruzzo	1.342.366	3	0	0	0	0	2	2	1	**8**
Basilicata	587.517	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**
Calabria	2.011.395	3	2	0	1	0	0	0	1	**7**
Campania	5.834.056	12	10	2	1	2	3	2	3	**33**
Emilia-Romagna	4.432.418	17	81	9	1	2	4	6	11	**129**
Friuli V. Giulia	1.235.808	2	16	3	1	0	3	3	1	**25**
Lazio	5.728.688	10	9	0	0	0	0	4	9	**32**
Liguria	1.616.788	0	17	2	0	0	0	1	0	**20**
Lombardia	9.917.714	30	148	12	5	0	10	14	3	**214**
Marche	1.565.335	1	9	2	0	0	0	2	4	**17**
Molise	319.780	0	0	0	0	0	0	0	1	**1**
P.A. Bolzano	507.657	5	14	1	0	0	0	1	1	**22**
P.A. Trento	529.457	1	35	1	0	0	1	3	0	**40**
Piemonte	4.457.335	17	192	9	0	2	6	11	8	**245**
Puglia	4.091.259	1	3	0	0	0	0	0	6	**9**
Sardegna	1.675.411	2	2	0	1	0	2	0	0	**7**
Sicilia	5.051.075	11	21	0	0	2	0	1	5	**40**
Toscana	3.749.813	12	34	2	0	0	4	4	8	**64**
Umbria	906.486	2	4	0	0	0	0	0	0	**6**
Valle d'Aosta	128.230	1	1	0	0	0	0	1	2	**5**
Veneto	4.937.854	22	132	6	4	0	5	6	14	**189**
TOTALE	**60.626.442**	**152**	**730**	**49**	**14**	**8**	**40**	**61**	**78**	**1113**

ALTRO PATOGENO: cocchi gram negativi 1, cocchi gram+ 5, diplococchi 1, diplococchi gram+ 1, Enterococcus 1, Enterococcus faecalis 2, Escherichia coli 8, gram negativi 1, Klebsiella pneumoniae 1, Klebsiella spp 1, Micrococcus luteus 1, Peptostreptococcus magnus 1, Prevotella oralis 1, Pseudomonas aeruginosa 5, Serratia marcescens 1, Staphylococcus 2, Staphylococcus aureus 14, Staphylococcus haemolyticus 1, Staphylococcus lugdunensis 1, Streptococcus 1, Streptococcus gallolyticus 1, Streptococcus agalactiae 2, Streptococcus gruppo d 1, Streptococcus mitis 1, Streptococcus mitis e pyogenes 1, Streptococcus pyogenes 2, Streptococcus sanguis 1, Streptococcus viridans 1, Streptococcus viridans mitis 1

TAB 03. Agenti eziologici per regione - Anno 2012

	Popolazione al 1 gennaio 2012	Neisseria meningitidis	Streptococcus pneumoniae	Haemophilus influenzae	Streptococcus B	Mycobacterium tuberculosis	Listeria	Altro patogeno	Non identificato	TOTALE
Abruzzo	1.306.416	2	4	0	0	0	1	3	2	**12**
Basilicata	577.562	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**
Calabria	1.958.418	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**
Campania	5.764.424	17	6	0	0	0	1	1	1	**24**
Emilia-Romagna	4.341.240	15	88	4	4	4	10	6	13	**145**
Friuli V. Giulia	1.217.780	2	17	1	1	0	0	1	0	**19**
Lazio	5.500.022	8	17	0	2	0	0	4	3	**31**
Liguria	1.567.339	0	14	0	0	0	0	1	0	**15**
Lombardia	9.700.881	34	298	16	3	0	7	17	9	**380**
Marche	1.540.688	1	5	1	0	1	0	1	1	**10**
Molise	313.145	0	0	0	0	0	0	0	0	**0**
P.A. Bolzano	504.708	4	15	3	0	0	0	3	0	**24**
P.A. Trento	524.877	2	44	7	0	0	2	1	0	**56**
Piemonte	4.357.663	10	166	15	7	1	6	17	9	**233**
Puglia	4.050.072	2	6	0	0	0	0	0	4	**11**
Sardegna	1.637.846	4	2	0	0	0	1	2	1	**10**
Sicilia	4.999.854	3	6	0	0	2	2	5	3	**21**
Toscana	3.667.780	18	21	6	1	1	4	4	5	**60**
Umbria	883.215	3	1	0	0	0	0	0	0	**4**
Valle d'Aosta	126.620	0	1	0	0	0	0	0	1	**2**
Veneto	4.853.657	12	86	10	0	1	6	5	6	**121**
TOTALE	**59.394.207**	**137**	**797**	**63**	**18**	**10**	**40**	**71**	**58**	**1178**

ALTRO PATOGENO: Actinobacillus ureae 1, altro 10, brucella 1, Aapnocytophaga spp 1, cocchi gram positivi 2, coccobacillo gram neg 1, diplococchi gram negativi 2, Enterobacter cloacae 1, Enterococcus faecalis 1, Escherichia coli 7, gram negativi 1, Haemophilus parainfluenzae 1, Klebsiella pneumoniae 2, Klebsiella spp 1, Proteus mirabilis 1, Pseudomonas aeruginosa 2 Serratia marcescens 1, Staphylococcus 2, Staphylococcus aureus 11, Staphylococcus haemolyticus 1, Staphylococcus hominis 1, Staphylococcus warneri 1, Streptococcus 2, Streptococcus agalactiae 6, Streptococcus bovis 1, Streptococcus constellatus 1, Streptococcus d 1, Streptococcus sanguinis 2, Streptococcus spp 1, Streptococcus suis 1

TAB 02. Agenti eziologici per regione - Anno 2013

	Popolazione al 1 gennaio 2013	*Neisseria meningitidis*	*Streptococcus pneumoniae*	*Haemophilus influenzae*	*Streptococcus B*	*Mycobacterium tuberculosis*	*Listeria*	*Altro patogeno*	*Non identificato*	TOTALE
Abruzzo	1.312.507	0	6	0	0	0	2	5	3	**16**
Basilicata	576.194	1	0	0	0	0	0	0	0	**1**
Calabria	1.958.238	1	3	0	0	0	0	1	4	**9**
Campania	5.769.750	10	17	2	0	1	5	1	3	**39**
Emilia-Romagna	4.377.487	14	124	12	3	2	12	2	11	**180**
Friuli V. Giulia	1.221.860	3	30	1	1	0	2	2	2	**41**
Lazio	5.557.276	16	23	3	1	0	1	8	6	**58**
Liguria	1.565.127	0	1	2	0	0	1	0	0	**4**
Lombardia	9.794.525	42	338	26	4	0	10	15	7	**442**
Marche	1.545.155	8	16	4	0	0	0	2	1	**31**
Molise	313.341	0	1	0	0	0	0	0	0	**1**
P.A. Bolzano	509.626	3	19	2	0	0	0	2	0	**26**
P.A. Trento	530.308	4	44	3	0	1	1	0	0	**53**
Piemonte	4.374.052	13	209	17	2	1	4	12	5	**263**
Puglia	4.050.803	19	3	0	0	1	1	0	4	**28**
Sardegna	1.640.379	1	3	1	1	1	1	2	0	**10**
Sicilia	4.999.932	6	10	0	1	2	2	6	4	**31**
Toscana	3.692.828	12	25	4	0	0	4	5	3	**53**
Umbria	886.239	3	1	0	0	0	0	0	1	**5**
Valle d'Aosta	127.844	0	2	0	0	0	0	0	0	**2**
Veneto	4.881.756	6	88	1	7	0	1	0	0	**103**
TOTALE	**59.685.227**	**162**	**963**	**78**	**20**	**9**	**47**	**63**	**54**	**1396**

ALTRO PATOGENO : altro agente 6, Branhamella catarrhalis 1, cocchi 1, Corynebacterium spp 1, diplococchi gram neg 1, Escherichia coli 8, gram positivi 3 , gram negativi 2, Klebsiella pneumoniae 2,Pseudomonas aeruginosa 3, stafilococco 1, Staphylococcus aureus 13, Staphylococcus hominis 2, Staphylococcus lentus 1, Staphylococcus saprophyticus 1, Staphylococcus spp 2, Staphylococcus warneri 1, Streptococcus agalactiae 3, Streptococcus b 1, Streptococcus bovis 1, Streptococcus dysgalactiae 1, Streptococcus gallolyticus 1, Streptococcus pyogenes (beta emolitico gruppo a) 2, Streptococcus pyogenes (gruppo a) 3, Streptococcus salivarius 1,

TAB 01. Agenti eziologici per regione - Anno 2014 (dati parziali, aggiornati al 31/10/2014)

	Neisseria meningitidis	*Streptococcus pneumoniae*	*Haemophilus influenzae*	*Streptococcus B*	*Mycobacterium tuberculosis*	*Listeria*	*Altro patogeno*	*Non identificato*	*TOTALE*
Abruzzo	1	1	0	2	0	0	0	2	6
Basilicata	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Calabria	0	8	0	0	0	1	0	0	9
Campania	13	13	2	0	0	2	1	8	39
Emilia-Romagna	13	64	10	0	0	5	3	8	103
Friuli V.Giulia	0	20	0	0	0	1	5	1	27
Lazio	5	10	1	0	1	1	3	6	27
Liguria	1	2	3	0	0	0	0	1	7
Lombardia	36	189	19	0	0	10	16	5	275
Marche	0	5	1	0	0	1	2	0	9
Molise	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P.A. Bolzano	2	11	0	0	0	0	2	0	15
P.A. Trento	2	31	5	0	0	0	1	0	39
Piemonte	8	128	8	2	0	9	8	5	168
Puglia	6	1	1	0	0	0	0	1	9
Sardegna	2	3	0	0	0	3	0	1	9
Sicilia	10	5	0	0	0	0	1	4	20
Toscana	14	21	3	1	1	2	4	2	48
Umbria	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Valle d'Aosta	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Veneto	6	33	8	1	0	6	1	1	56
TOTALE	**121**	**545**	**61**	**6**	**2**	**41**	**49**	**45**	**870**

ALTRO PATOGENO: Actinobacillus ureae 1, Cocchi Gram + 5, Diplococchi Gram negativi 1, Enterobacter aerogenes 1, Enterococcus 1, Enterococcus faecalis 2, Escherichia coli 3, Haemophilus aphrophilus 1, Klebsiella pneumoniae 1, Pseudomonas aeruginosa 1, Staphyilococcus apidermidis 1, Staphylococcus 1, Staphylococcus aureus 7, Staphylococcus hominis 1, Staphylococcus simulans 1, Streptococcus anginosus 1, Streptoccocus parasanguinis 2, Streptococco beta emolitico Gruppo B 1, Streptococco salivarius 2, Streptococcus agalactiae 4, Streptococcus beta emolitico 1, Streptococcus beta emolitico Gr A 1, Streptococcus bovis 1, Streptococcus bovis (Gruppo D) 1, Streptococcus G 1, Streptococcus mitis 3, Streptococcus pyogenes Gr A 2.

Come gli altri agenti batterici che abbiamo visto prima può essere presente nelle prime vie aeree di bambini e adulti senza che i portatori abbiano particolari sintomi fisici. Nel momento in cui invece si manifesta la patologia questa può essere sia invasiva che localizzata a alcuni organi bersaglio quali le orecchie, i polmoni, le meningi, i seni mascellari e frontali.

Il vaccino che viene somministrato ai nuovi nati insieme all'esavalente è formato da 7 sierotipi differenti di Pneumococco, quello precedente era di 23 sierogruppi. Questo ultimo è stato sostituito in quanto non copriva la fascia neonatale più a rischio di infezione. Come già si diceva tutti gli agenti capsulati sono più difficili da contrastare per il bambino appena nato che ha un sistema immunitario ancora immaturo.

Gli effetti collaterali registrati sono quelli segnalati dal VAERS noto sistema di farmacovigilanza americano. Si sono presentate reazioni un caso ogni 7575 di dosi somministrate. Il 38% sono state a carico dell'apparato neurologico, nello specifico un terzo di questi casi ha presentato convulsioni. Un ampio numero è stato di reazioni allergiche, di patologie immunomediate e il 2,8% di mortalità. Oltre naturalmente eruzioni cutanee localizzate.

Quello che già segnalavo tramite le parole del referente dell'Istituto Superiore di Sanità Paolo D'Ancona è la maggiore comparsa, in seguito all'introduzione della vaccinazione di massa per lo Pneumococco, della modificazione dei ceppi con un cambiamento sia dei sierotipi di Pneumococco, con spostamento verso quelli non contenuti nel vaccino, e la comparsa di una maggiore incidenza nelle infezioni meningee da parte di altri microganismi.

La microbiologia insegna che un germe cresce e si sviluppa solo in terreno di cultura adatto da questo si può dedurre l'importanza del terreno che predispone all'attecchimento e non solo alla sua virulenza.

Ma questa è un'altra storia....