

I vaccini emergenti: stato dell'arte

Emerging vaccines: the state of art

Summary

Several, new live attenuated and inactivated vaccines have been licensed in the United States and Europe in recent years, leading to a significant decrease in morbidity and mortality of some infectious diseases, mostly in children. Meningococcal C conjugate vaccine and heptavalent pneumococcal conjugate vaccine have been shown to be safe and effective in healthy infants and children, leading to a remarkable reduction of the incidence of invasive diseases sustained by *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. Live-attenuated varicella vaccine is effective and safe in immunocompetent children, and has had a profound effect on the epidemiology of varicella. Live-attenuated influenza and rotavirus vaccines, and outer membrane vesicle meningococcal serogroup B vaccine have completed clinical trials with promising results in several countries and could be licensed within two or three years. However, some questions remain about these emerging vaccines, including costs, adverse events, duration of vaccine-induced immunity in patients, reduction of natural boosts, immunogenicity in immunocompromised hosts, spread of antibiotic-resistant bacterial isolates, and epidemiological changes induced by universal immunization.

Calza L, Manfredi R, Chioldo F. Emerging vaccines: the state of art. *Trends Med* 2006; 6(1):21-32.

© 2006 Pharma Project Group srl

Leonardo Calza, Roberto Manfredi, Francesco Chioldo

Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale, Sezione di Malattie Infettive, Policlinico S. Orsola, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

Key words:

**vaccine
immunization
efficacy
safety
epidemiology**

Leonardo Calza

Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale, Sezione di Malattie Infettive, Policlinico S. Orsola, Via Massarenti n.9 - 40138 Bologna
Telefono: 051 6363355
Fax: 051 343500
E-mail: leonardo.calza@unibo.it

Alcuni vaccini di recente introduzione nella pratica clinica si sono gradualmente imposti all'attenzione di pediatri e infettivologi a seguito dei promettenti risultati ottenuti negli Stati Uniti, in Canada e in molti Paesi Europei relativamente al controllo di alcune malattie infettive, tra cui la meningite e la sepsi da meningococco di gruppo C, la malattia invasiva da pneumococco e la varicella. L'efficacia e la sicurezza di questi vaccini sono state dimostrate in numerosi studi clinici, ma essi offrono ancora oggi spunto di discussione in merito ad alcuni aspetti, quali la più appropriata schedula vaccinale, la tollerabilità, la reale durata della protezione immunitaria, i costi economici e l'impatto socio-sanitario. In Italia, al momento attuale, le vaccinazioni anti-me-

ningococco e anti-pneumococco sono praticate in età pediatrica con diverse modalità nelle diverse Regioni, e la vaccinazione gratuita non è sempre offerta a tutti i bambini, talvolta neppure a quelli a rischio, alimentando accese discussioni tra le Autorità Sanitarie, i Pediatri di Famiglia e le Associazioni dei Genitori. Il vaccino anti-varicella è consigliato dall'Accademia Americana di Pediatria per l'uso sistematico nella popolazione pediatrica di età superiore ai 12 mesi, adolescenti compresi. Il vaccino risulta generalmente protettivo e ben tollerato, ma la sua somministrazione di massa potrebbe teoricamente indurre uno spostamento verso l'età adolescenziale dell'epoca media di esordio della varicella, con conseguente aumento del rischio di manifestazioni severe e complicanze.

Sono infine in fase di avanzata sperimentazione i nuovi vaccini anti-meningococco B (batterio responsabile di oltre il 50% dei casi di meningite meningococcica), anti-influenzale a virus vivi attenuati (vaccino somministrato per inalazione intranasale) e anti-rotavirus (virus spesso associato a gastroenterite severa), per i quali gli studi preliminari hanno fornito risultati molto incoraggianti.

Vaccino anti-meningococco c coniugato

La meningite acuta da *Neisseria meningitidis* rappresenta circa il 30% di tutte le meningiti batteriche in Italia (figura 1), manifestandosi con la massima incidenza nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti (età media alla diagnosi di 16 anni) e presentando una non trascurabile letalità (circa del 14%, ma nettamente superiore in caso di sepsi).

La maggior parte dei casi di meningite meningococcica in Europa, nell'America Settentrionale e in Australia sono causati dai sierogruppi B e C. In Ita-

lia, in particolare, il sierogruppo B è quello maggiormente rappresentato, causando circa il 69% di tutti i casi di meningite, seguito dal sierogruppo C, responsabile circa del 24% di tutti i casi di malattia. Se però si focalizza l'attenzione sui pazienti in età infantile e adolescenziale, si osserva come aumenti progressivamente la rilevanza epidemiologica del sierogruppo C: questo è infatti responsabile del 34% dei casi di meningite nei bambini sotto i 5 anni e del 75% dei casi nei ragazzi tra i 13 e i 19 anni (dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, anno 2000).

Sono da tempo disponibili in commercio vaccini anti-meningococco costituiti da polisaccaridi capsulari monovalenti (anti-meningococco A o C), bivalenti (anti-meningococco A+C) e tetravalenti (anti-meningococco A+C+Y+W135) somministrati per iniezione intramuscolare, che però, essendo costituiti da antigeni T-indipendenti (ovvero non riconosciuti dal recettore dei linfociti T), sono scarsamente immunogeni e quindi sconsigliati nei bambini sotto i due

anni di vita. Recentemente sono divenuti disponibili i nuovi vaccini anti-meningococco C coniugati, ovvero costituiti da oligosaccaridi capsulari del meningococco di gruppo C combinati con un antigene proteico (anattossina tetanica o difterica mutata), tale da rendere il vaccino immunogeno anche nei primi due anni di vita. I primi vaccini polisaccaridici coniugati sono stati sperimentati negli anni Trenta e, dopo l'introduzione dell'efficace vaccino coniugato anti-*Haemophilus influenzae* tipo b, i primi vaccini coniugati anti-meningococco A e C sono stati prodotti negli anni Ottanta e sperimentati in studi clinici a partire dal 1991¹⁻³.

Nei primi trials clinici randomizzati e controllati, il vaccino anti-meningococco C coniugato si è rivelato immunogeno dopo la somministrazione di tre dosi nei primi sei mesi di vita, due dosi nei bambini sopra i sei mesi e una dose negli adolescenti, ma non vi erano ancora dati ufficiali sulla sua reale efficacia clinica nella popolazione⁴⁻⁶. In base ai positivi risultati degli studi di registrazione e a seguito dell'aumento dell'incidenza nel Regno Unito di malattia meningococcica sostenuta dal clone ST11 del sierogruppo C, il Governo Britannico ha introdotto per primo nell'Ottobre 1999 l'immunizzazione di routine in età pediatrica col vaccino anti-meningococco C coniugato. La nuova scheda vaccinale comprendeva tre dosi al 2°, 3° e 4° mese di vita e fu accompagnata da una campagna informativa volta a raccomandare la vaccinazione anche nei bambini dell'età di 5-11 mesi (due dosi di vaccino) e nei bambini e nei ragazzi da 1 a 24 anni (una dose di vaccino). La vaccinazione di routine ha prodotto una drastica riduzione

Figura 1. Distribuzione percentuale delle più frequenti cause di meningite batterica in Italia nel periodo 1994-2001. (Dati dell'Osservatorio Epidemiologico Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità).

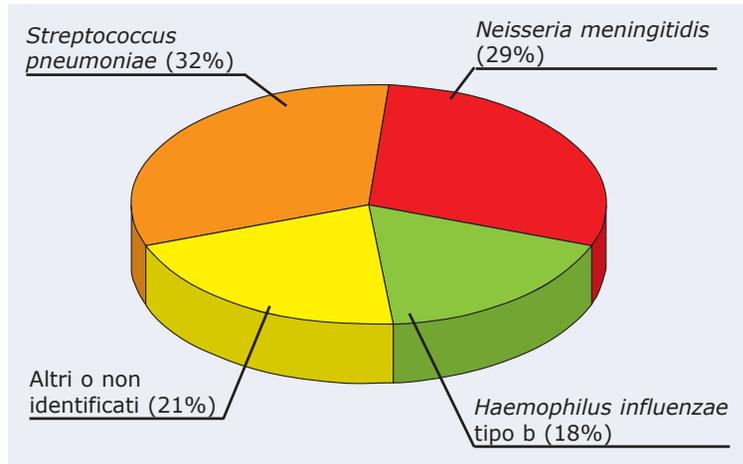
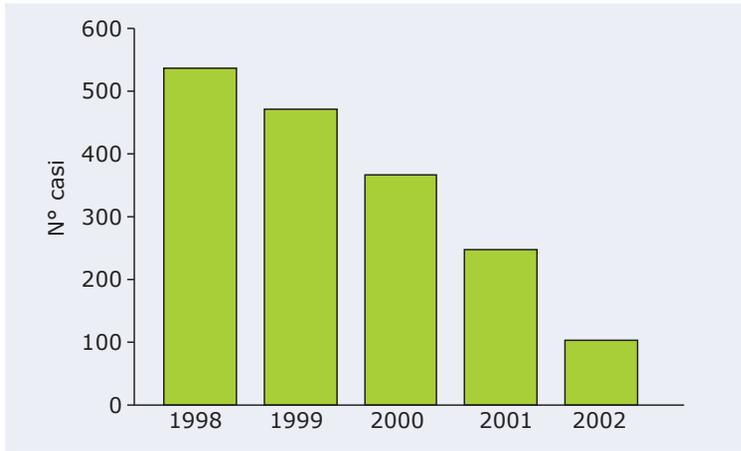


Figura 2. Incidenza della malattia invasiva da meningococco di sierogruppo C nel Regno Unito tra il 1998 e il 2002. (Dati da Balmer P. et al, 2002⁹).



(circa dell'81%) del numero dei casi confermati di malattia meningococcica invasiva da sierogruppo C nella fascia di età dei soggetti vaccinati: dai 537 casi della stagione 1998-1999 ai 103 di quella 2001-2002 (figura 2). L'efficacia protettiva del vaccino è stata del 92-97% negli adolescenti, del 92% nei bambini sopra i sei mesi di vita e del 91.5% in quelli sotto i sei mesi di vita⁷⁻⁹.

A seguito dei brillanti risultati ottenuti nel Regno Unito, numerosi altri paesi hanno introdotto questa vaccinazione nel loro programma di immunizzazione di routine in età pediatrica, ottenendo un'analogia, assai significativa riduzione dell'incidenza della malattia. In Irlanda (tre dosi al 2°, 4° e 6° mese di vita) l'incidenza di malattia meningococcica di gruppo C confermata si è ridotta del 96% tra il 2000 e il 2003 (da 3.7 a 0.13 casi per 100,000 persone/anno); in Spagna (tre dosi al 2°, 4° e 6° mese), l'incidenza si è ridotta del 58% tra il 1999 e il 2001; in Belgio (una dose al 13°-15° mese) si è ridotta del 72% tra il 2001 e il 2003; in Olanda (una dose al 13°-15°

mese) si è ridotta del 73% tra il 2001 e il 2002¹⁰.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza, negli studi di registrazione i più frequenti eventi avversi al vaccino osservati comprendevano reazioni infiammatorie nelle sede di iniezione, febbre, irritabilità con pianto persistente, sonnolenza o insonnia, inappetenza, diarrea, vomito, cefalea e mialgie, ma l'incidenza di queste effetti collaterali era sovrapponibile a quella relativa alle altre vaccinazioni di routine¹¹⁻¹². Il Programma di Sorveglianza delle autorità sanitarie britanniche, completato nel 2002, ha valutato 12,880 eventi avversi potenzialmente correlati al vaccino a seguito di oltre 18 milioni di dosi di vaccino somministrate. Sono stati complessivamente descritti 18 eventi avversi seri fatali, ma nessuno di essi era probabilmente associato alla vaccinazione anti-meningococco C. L'incidenza di crisi convulsive è stata di un caso su 60,000 dosi, ma queste potevano essere anche associate ad altri vaccini somministrati contemporaneamente, come quello anti-pertosse a cellula intera. Le reazioni anafilattiche hanno avu-

to un'incidenza di un caso su 500,000 dosi somministrate, ma nessuna di esse è stata mortale. Gli altri eventi avversi riportati con maggiore frequenza comprendevano rash cutaneo, nausea, vomito, cefalea, dolore addominale, astenia, vertigini, linfadenomegalie, reazioni allergiche, ipotonia, parestesie e artromialgie^{12,13}.

Non è ancora noto se l'introduzione di questo vaccino possa anche influenzare la prevalenza di portatori sani di meningococco a livello rinofaringeo e se possa o meno indurre un'efficace "immunità di gregge" capace di interrompere la catena di trasmissione del microorganismo. In effetti, nei soggetti immunizzati col vaccino coniugato si è dimostrata la presenza di IgG e IgA specifiche a livello della mucosa rinofaringea e la vaccinazione di routine nel Regno Unito ha condotto ad una riduzione del 66% dei portatori rinofaringei del batterio tra gli studenti di 15-17 anni di età un anno dopo l'inizio della campagna vaccinale¹⁴.

Persistono tuttavia alcune problematiche ancora aperte in merito al nuovo vaccino anti-meningococco C coniugato, tra cui le modificazioni microbiologiche ed epidemiologiche da esso potenzialmente favorite, la reale durata dell'immunità, la più idonea schedula vaccinale da adottare, l'efficacia nei soggetti a rischio, i costi economici.

Lo "switch" capsulare, ovvero la modificazione in un determinato clone batterico dell'antigene polisaccaridico capsulare che si trasforma in un antigene di tipo diverso, è un fenomeno frequentemente descritto per *Neisseria meningitidis*. E' stato più volte osservato, in particolare, lo "switch" degli antigeni del ceppo ST11 del sierogruppo C ver-

so antigeni polisaccaridici del sierogruppo B, con comparsa di cloni batterici responsabili di nuovi focolai epidemici di meningite^{15,16}. Di qui il comprensibile timore che la pressione immunitaria esercitata dalla vaccinazione di massa anti-meningococco C possa favorire il passaggio del clone batterico ST11 verso un altro sierogruppo, potenzialmente il B, per il quale non vi sono al momento vaccini disponibili. Analogamente si potrebbe sospettare che la riduzione dell'incidenza della malattia da sierogruppo C indotta dalla vaccinazione possa lasciare libera una nicchia epidemiologica successivamente occupabile dal sierogruppo B, con conseguente aumento dell'incidenza di questa forma.

Fino ad oggi, tuttavia, non si è osservata nel Regno Unito alcuna variazione nell'incidenza della meningite da meningococco B a seguito dell'introduzione della vaccinazione di routine anti-sierogruppo C nel 1999. Nella Spagna Settentrionale è stata invece descritta nel 2001-2002 un'epidemia di meningite meningococcica, in cui 20 dei 39 casi diagnosticati erano dovuti al clone ST11 del meningococco di gruppo B, dopo che in quella stessa regione era stata introdotta un'immunizzazione di routine col vaccino anti-meningococco C coniugato¹⁷. Al momento, non è noto se questo "switch" capsulare sia stato favorito dalla vaccinazione di massa o sia invece avvenuto in modo spontaneo, ma questi dati impongono un attento monitoraggio epidemiologico sui cloni meningococcici responsabili di ogni focolaio epidemico, soprattutto nelle nazioni che hanno reso routinaria la suddetta vaccinazione.

L'esatta durata dell'immunità protettiva indotta dal vaccino

anti-meningococco C coniugato è tuttora sconosciuta. Gli studi clinici a lungo termine hanno evidenziato che, quattro anni dopo la vaccinazione primaria, ben l'88% dei soggetti vaccinati ha un titolo anticorpale inferiore a quello ritenuto protettivo. Analogamente, bassi livelli anticorpali sono stati dimostrati 3 anni dopo la vaccinazione con una singola dose all'età di un anno e due anni dopo quella con una singola dose all'età compresa tra uno e due anni. I livelli anticorpali sierici osservati nei pazienti vaccinati col vaccino coniugato con l'anatossina tetanica, però, sono risultati più elevati di quelli rilevati nei bambini a cui è stato somministrato il vaccino coniugato con l'anatossina difterica, sia dopo le tre dosi sia dopo la dose unica^{18,19}. I dati del Programma di Sorveglianza sulla malattia meningococcica del Regno Unito hanno rivelato una riduzione dell'efficacia del vaccino anti-meningococco C coniugato dall'88% subito dopo la singola dose somministrata ad un anno di vita al 61% dopo più di un anno dalla vaccinazione. Allo stesso modo, l'efficacia protettiva del vaccino somministrato agli adolescenti a più di un anno dalla vaccinazione diminuiva dal 96% al 90%²⁰.

Questi studi hanno però anche evidenziato un'eccellente risposta immunitaria dopo un richiamo con vaccino polisaccaridico, rivelando la presenza di un'immunità di memoria. Inoltre la bassa incidenza di malattia meningococcica di gruppo C descritta anche nei soggetti con titoli anticorpali sub-ottimali testimonia la protezione offerta da questo tipo di immunità, per quanto non sia noto se questa risposta immunitaria di memoria possa a sua volta declinare nel tempo, anche per la riduzio-

ne di stimolazioni antigeniche dovuta alla diminuita incidenza di meningite da sierogruppo C proprio per effetto della vaccinazione di routine²¹. L'esperienza acquisita col vaccino coniugato anti-*Haemophilus influenzae* tipo b ha inoltre dimostrato come l'immunità di memoria non sia sufficiente a proteggere il paziente dalla malattia invasiva, poiché questa si presenta frequentemente anche nei soggetti vaccinati con basso titolo anticorpale, per cui l'effettiva protezione immunitaria dell'individuo risulta dalla complessa interazione di più fattori ancora non del tutto noti, tra i quali immunità indotta dal vaccino, immunità naturale ed immunità di gregge.

La schedula vaccinale adottata nei paesi in cui la vaccinazione anti-meningococco C con vaccino coniugato è stata introdotta di routine comprende generalmente tre dosi di vaccino nel primo anno di vita (abituamente al 2°, 3° e 4° mese) o una singola dose al 12°-14° mese di vita. La schedula vaccinale dovrebbe tenere conto, oltre che dei dati degli studi clinici su efficacia e sicurezza del vaccino, anche della schedula vaccinale già presente in ogni paese e della particolare epidemiologia della meningite da meningococco C in quell'area geografica. Considerando la durata non nota della protezione immunitaria e l'elevata incidenza della malattia e dello stato di portatore tra gli adolescenti, si è ipotizzato in alcuni paesi di somministrare una dose di richiamo del vaccino all'età di 12-18 mesi e/o all'età di 12 anni^{22,23}. Negli studi che hanno valutato il rapporto costo-efficacia per le diverse tipologie di schedula vaccinale si è concluso che la strategia di vaccinazione più efficace è certamente quella con

tre dosi di routine nel primo anno di vita, ma il programma vaccinale con il miglior rapporto costo-efficacia è quello con una singola dose di routine al 12°-14° mese di vita²⁴.

Il vaccino anti-meningococco C coniugato con anatossina difterica mutata si è rivelato generalmente efficace anche nei bambini nati pretermine, inducendo livelli anticorpali protettivi nel 94-99% dei casi dopo la somministrazione di tre dosi al 2°, 3° e 4° mese di vita^{25,26}. In uno studio non controllato condotto su 49 bambini nati prematuramente e vaccinati con una singola dose al 13° mese di vita, tuttavia, solo il 77% dei pazienti raggiungeva il livello anticorpale sierico ritenuto protettivo, valore significativamente inferiore a quello ottenuto nei bambini nati a termine e vaccinati con lo stesso schema vaccinale (pari al 91%)²⁷.

Le informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza del vaccino nei pazienti immunocompromessi sono invece più limitate. In uno studio condotto su 50 bambini e ragazzi (età compresa tra 1 e 15 anni) con infezione da HIV, il vaccino coniugato è risultato sicuro, non ha prodotto significative variazioni della viremia plasmatica né della conta dei linfociti T CD4+, ma è apparso scarsamente immunogeno, poiché solo il 50% dei pazienti ha raggiunto un titolo anticorpale protettivo dopo la somministrazione di una singola dose²⁸.

La vaccinazione con dose singola è risultata invece maggiormente efficace in una popolazione di 130 pazienti adulti affetti da asplenia, nell'80% dei quali si è ottenuta una sieroprotezione valida, anche se la media geometrica del titolo anticorpale è risultata significativamente più bassa rispetto ai soggetti sani di

controllo²⁹. In base all'elevato rischio di malattia invasiva, la vaccinazione anti-meningococco C è però certamente da consigliare nei soggetti asplenic, con l'accorgimento di somministrare almeno due dosi di vaccino o di monitorare periodicamente la risposta anticorpale ottenuta dopo la somministrazione di una singola dose.

Il vaccino coniugato anti-meningococco C in generale è consigliato nei bambini sotto i cinque anni di età e nei ragazzi di età compresa tra 13 e 19 anni, oltre che nei bambini che vivono in comunità, nelle reclute, nel personale sanitario e di laboratorio, nei pazienti asplenic o con deficit del sistema del complemento. Nel nostro Paese, l'offerta del vaccino in età pediatrica è gratuita, in regime di "co-payment" o a pagamento a seconda delle diverse Regioni. A seguito dell'aumento significativo dell'incidenza della meningite da meningococco nel primo trimestre del 2005 nel Mugello, la regione Toscana ha disposto la vaccinazione gratuita di tutti i bambini di età inferiore ai cinque anni.

Il vaccino anti-meningococco C coniugato ha prodotto sicuramente risultati molto incoraggianti nei Paesi Europei e nell'America Settentrionale, ma va ricordato che il sierogruppo C è responsabile soltanto di una parte di tutti i casi mondiali di malattia meningococcica invasiva e la ricerca è infatti attualmente impegnata a sviluppare nuovi vaccini coniugati tetravalenti (anti sierogruppo A, C, Y e W135), che conferiscano una valida protezione anche verso i sierogruppi batterici responsabili di molti casi di malattia in altri paesi, quali soprattutto quelli dell'Africa Sub-Sahariana. Fino a quando questi vaccini

non saranno disponibili insieme ad un efficace vaccino anti-sierogruppo B, la malattia invasiva da meningococco continuerà a rappresentare una frequente causa di morbilità e mortalità in età pediatrica.

Vaccino anti-pneumococco eptavalente coniugato

Streptococcus pneumoniae (o pneumococco) è responsabile di oltre il 30% dei casi di meningite batterica acuta in Italia, interessando in prevalenza i pazienti in età adulta e presentando una letalità media del 12%. Questo batterio causa però frequentemente infezioni e malattie invasive anche in età pediatrica, quali, oltre alla meningite, sepsi, polmonite, otite media e sinusite, prevalentemente nei bambini di età inferiore ai cinque anni. Nei paesi che hanno introdotto di routine il vaccino anti-*Haemophilus influenzae* tipo b, la meningite da pneumococco è divenuta la più frequente meningite batterica nei bambini, in associazione ad una rilevante letalità (compresa tra il 3 e il 17%) e, soprattutto, ad un'elevata incidenza di complicanze e sequele (circa del 50%), tra cui ipoacusia, ritardo mentale, disturbi del linguaggio e dell'apprendimento, deficit motori, atassia e riduzione del *visus*. Le infezioni invasive da pneumococco risultano significativamente più frequenti nei bambini che frequentano comunità infantili o scolastiche, che non sono stati allattati al seno materno, che hanno assunto precedentemente terapia antibiotica, che sono affetti da otiti medie ricorrenti o da malattie croniche concomitanti (quali immunodepressione, emoglobinopatie, neoplasie, sindrome nefrosica).

I vaccini anti-pneumococco da tempo presenti in commercio sono somministrati per iniezione intramuscolare e costituiti dagli antigeni polisaccaridici capsulari dei 23 sierotipi batterici più spesso coinvolti nell'eziologia della malattia invasiva in tutte le fasce di età, ma, come tutti i vaccini polisaccaridici, sono sconsigliati nei primi due anni di vita perché risultano scarsamente immunogeni, non inducono una memoria immunitaria, non hanno effetto sui portatori rino-faringei del batterio e presentano un'efficacia modesta anche nei pazienti immunodepressi.

Il più recente vaccino anti-pneumococco eptavalente coniugato, sempre iniettabile per via intramuscolare, è invece costituito dai polisaccaridi capsulari dei 7 sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* di maggiore importanza in età pediatrica (sierotipi 4, 6, 9, 14, 18, 19 e 23) associati ad una proteina di trasporto (anatoxina difterica mutata), in modo da essere trasformati in antigeni T-dipendenti e stimolare una risposta immunitaria efficace anche nel bambino di età compresa tra sei settimane e due anni. Gli studi condotti hanno dimostrato come questo vaccino sia efficace nel prevenire in età pediatrica le malattie pneumococche invasive (meningite, sepsi), ma anche la polmonite e l'otite media, oltre a stimolare un'evidente immunità mucosale e di memoria e ad evidenziare una buona sicurezza e tollerabilità. Controindicazioni al vaccino coniugato eptavalente comprendono l'età inferiore alle sei settimane, le malattie febbrili acute, l'allergia nota a componenti del vaccino, la gravidanza e l'allattamento³⁰.

In uno studio condotto negli Stati Uniti su oltre 38,000 bam-

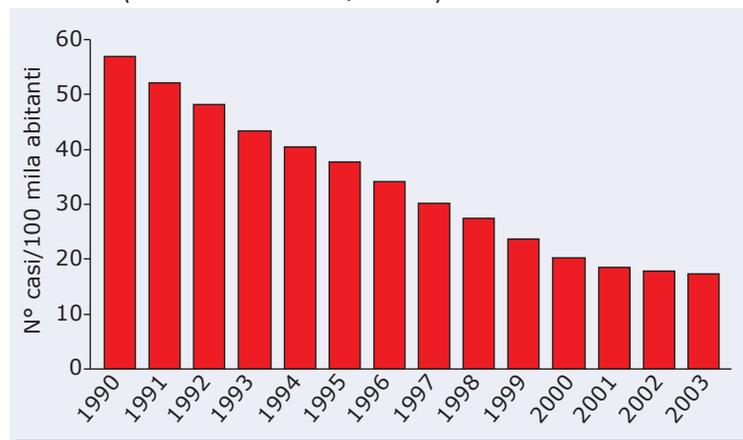
mini vaccinati con quattro dosi di vaccino eptavalente coniugato (al 2°, 4° e 6° mese di vita, con richiamo al 12°-15° mese), si è osservata una riduzione nell'incidenza di meningite e polmonite pneumococche di oltre il 90%; il vaccino è risultato ben tollerato e gli eventi avversi più spesso osservati (10-20% dei casi) comprendevano reazioni locali nella sede di iniezione e febbre³¹. In un altro studio statunitense effettuato su oltre 6,000 bambini vaccinati sempre con il suddetto schema, già dopo la terza dose di vaccino si raggiungeva un titolo anticorpale protettivo nel 100% dei casi, consentendo una riduzione del numero dei casi di meningite e polmonite di oltre il 90%³².

Negli Stati Uniti, il vaccino coniugato eptavalente è stato immesso in commercio nel 2000 e da allora è stato somministrato di routine in molti stati americani a tutti i bambini sotto i due anni e nei bambini a rischio di 2-5 anni. In uno studio condotto in Massachusetts tra il 2001 e il 2003, si è registrata per effetto della vaccinazione una riduzione del 69% dei casi di malattia pneumococca invasiva nei bambini di età inferiore ai cin-

que anni (figura 3), anche se continuano a rimanere a rischio elevato di malattia invasiva alcune categorie di pazienti, quali i bambini nel primo anno di vita e quelli con malattie croniche concomitanti (tra cui neoplasie, infezione da HIV, immunodeficienza congenita, sindrome nefrosica)³³.

L'efficacia e la sicurezza del vaccino eptavalente coniugato sono state valutate anche in una popolazione di 30 bambini statunitensi con infezione da HIV, vaccinati con tre dosi nel primo anno di vita a distanza di due mesi l'una dall'altra, seguite da un richiamo all'età di 15 mesi. L'efficacia del vaccino è stata quantificata valutando la risposta anticorpale prima e dopo la dose di richiamo e al 24° mese di età. In questo studio il vaccino è risultato efficace, con un'elevata percentuale di risposte immunologiche, oltre che ben tollerato e non associato a reazioni avverse significative vaccino-associate, anche se studi più ampi sono certamente necessari per meglio comprendere la sua reale efficacia e sicurezza nella popolazione HIV-positiva³⁴. I problemi ancora aperti in merito a questo tipo di vaccino co-

Figura 3. Incidenza della malattia invasiva da pneumococco nei bambini di età inferiore ai cinque anni nel Massachusetts tra il 1990 e il 2003. (Dati da Hsu H. et al, 2005³³).



niugato comprendono i dati incerti sull'efficacia protettiva verso l'otite media, la durata ancora ignota della protezione anticorpale, l'efficacia non pienamente dimostrata nell'età adulta, la protezione limitata soltanto a sette sierotipi di pneumococco, le modificazioni indotte nella popolazione sulla distribuzione dei diversi sierotipi batterici e della relativa antibiotico-resistenza, il rapporto costo-beneficio.

In uno studio condotto negli Stati Uniti sui bambini di 7-24 mesi con otite media severa o refrattaria al trattamento antibiotico, nel periodo successivo all'introduzione della vaccinazione anti-pneumococco con vaccino eptavalente coniugato, la prevalenza di infezione da *Streptococcus pneumoniae* come agente eziologico si è ridotta dal 48% in epoca prevaccinale (periodo 1992-1998) al 31% in epoca post-vaccinale (periodo 2000-2003). Nello stesso periodo, la prevalenza di infezione da *Haemophilus influenzae* è aumentata dal 41% al 56% e quella di infezioni da batteri Gram-negativi è divenuta doppia rispetto alle infezioni da pneumococco nei bambini vaccinati. La frequenza dei ceppi di pneumococco con sensibilità intermedia o con resistenza alla penicillina non si è invece modificata significativamente in epoca pre- e post-vaccinale³⁵.

A seguito dell'introduzione della vaccinazione di routine, ad Atlanta l'incidenza di malattia pneumococcica invasiva è diminuita da 30,2 casi per 100,000 abitanti nel periodo 1994-1999 a 13,1 casi per 100,000 abitanti nel 2002: la riduzione più marcata è avvenuta in particolare nella fascia di età 0-2 anni (-82%) e 2-4 anni (-71%), ovvero nei pazienti che avevano ricevuto

to il vaccino coniugato. Parallelamente, l'incidenza di malattia invasiva sostenuta da ceppi di pneumococco resistenti ai macrolidi si è ridotta da 9,3 casi per 100,000 abitanti nel 1999 a 2,9 casi per 100,000 nel 2002³⁶.

Secondo un modello matematico di indagine epidemiologica³⁷, l'uso di routine del vaccino eptavalente coniugato in un ambiente dove l'esposizione agli antibiotici è elevata e la resistenza batterica agli antibiotici è diffusa potrebbe condurre in 10-15 anni ad una riduzione a livelli molto bassi della prevalenza dei portatori dei sierotipi di pneumococco compresi nel vaccino, con un successivo incremento della diffusione dei sierotipi non inclusi nel vaccino. Questo potrebbe condurre a lungo termine ad un aumento della prevalenza di ceppi batterici antibiotico-resistenti, ma al momento non vi sono dati a conferma di questa ipotesi.

In Italia, una Circolare Ministeriale del Novembre 2001 ha consigliato la vaccinazione anti-pneumococco nei bambini di età inferiore ai due anni che frequentano collettività e in quelli al di sotto dei cinque anni che presentano uno o più fattori di rischio per malattia pneumococcica invasiva, tra cui anemia falciforme, talassemia, asplenia, malattie respiratorie croniche, malattie cardiocircolatorie, immunodepressione e infezione da HIV, trapianto d'organo, diabete mellito, epatopatie croniche, sindrome nefrosica, insufficienza renale cronica e perdite di liquor cerebrospinale. Lo schema consigliato per il vaccino coniugato eptavalente prevede tre dosi per iniezione intramuscolare nei primi sei mesi di vita (solitamente al 2°, 4° e 6°), con successivo richiamo al 12°-15° mese.

Alcune Regioni (come Sicilia, Calabria, Basilicata, Puglia, Liguria) offrono oggi gratuitamente il vaccino a tutti i nuovi nati in occasione delle vaccinazioni obbligatorie, altre (come Emilia Romagna e Molise) lo offrono gratuitamente alle categorie a rischio e ai bambini più piccoli che frequentano comunità chiuse, mentre viene offerto in regime di *co-payment* agli altri bambini. Nelle rimanenti Regioni il vaccino è di solito gratuito soltanto per i bambini di 0-5 anni che rientrano nelle categorie a rischio, mentre rimane a pagamento per tutti gli altri.

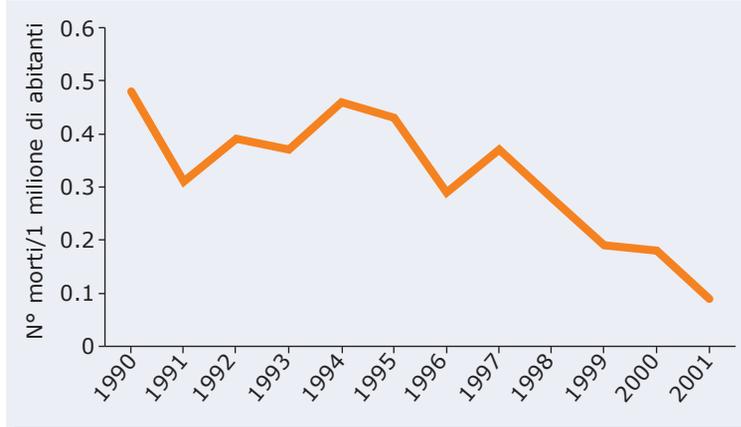
Vaccino anti-varicella

Il vaccino anti-varicella, costituito da virus vivo attenuato (ceppo Oka), è stato sviluppato in Giappone nel 1974 ma è stato introdotto negli Stati Uniti soltanto a partire dal 1995, dove la campagna di vaccinazione universale di bambini e adulti suscettibili ha prodotto profonde modificazioni nell'epidemiologia della varicella.

Prima della diffusione del vaccino, la varicella colpiva mediamente negli Stati Uniti circa 4 milioni di persone all'anno (in prevalenza bambini), di cui circa 12,000 erano ricoverate in ospedale per complicazioni. La mortalità per varicella tra il 1970 e il 1994 oscillava tra i 47 e i 138 decessi all'anno, con il tasso di mortalità più elevato nei bambini di età inferiore ai 12 mesi (oscillante tra 1,1 e 3,6 per milione per anno). In tutti i gruppi di età la maggior parte dei decessi per varicella si verificava in pazienti con associate condizioni predisponenti³⁸.

Con l'introduzione della vaccinazione anti-varicella nei bambini sopra i 12 mesi, il numero medio annuo dei decessi per la

Figura 4. Mortalità per varicella negli Stati Uniti tra il 1990 e il 2001. (Dati da Nguyen HQ. et al, 2005³⁹).



malattia si è ridotto da 145 nel periodo 1990-1994 a 66 nel periodo 1999-2001, con un declino del 66% della mortalità annua corretta per età (figura 4). Questo declino è stato osservato in tutte le fasce di età, ma la maggiore riduzione della mortalità (-92%) è stata nei bambini di 1-4 anni³⁹.

Uno studio di sorveglianza negli Stati Uniti ha dimostrato che il tasso annuale di ospedalizzazioni associate alla varicella è diminuito da 0.5 per 10,000 nel periodo 1993-1995 a 0.26 per 10,000 nel 1999 e a 0.13 per 10,000 nel 2001. Il numero dei ricoveri si è ridotto soprattutto nella fascia di età sottoposta a vaccinazione (0-4 anni), ma anche nei ragazzi di 5-19 anni e negli adulti. Contemporaneamente il costo annuale dell'assistenza ospedaliera correlata alla varicella è diminuito da 161 milioni di dollari nel 1993 a 66 milioni di dollari nel 2001⁴⁰.

La protezione immunitaria viene acquisita nell'85% circa dei soggetti vaccinati, mentre il rimanente 15% se esposto al virus sviluppa la malattia, anche se in forma clinicamente attenuata. Nei confronti della varicella severa il vaccino è più effi-

cace, raggiungendo un tasso di protezione del 97%.

La durata esatta della protezione immunitaria prodotta dal vaccino anti-varicella non è nota, anche se sembra generalmente protratta, come emerge dagli studi giapponesi, nei quali i pazienti presentavano ancora livelli anticorpali elevati 20 anni dopo la vaccinazione. Un'indagine epidemiologica condotta in Israele sulle epidemie di varicella nelle comunità infantili precedentemente vaccinate, tuttavia, ha rivelato una bassa prevalenza di copertura vaccinale tra gli ospiti delle comunità, soprattutto nei bambini vaccinati da oltre due anni, anche se la malattia si manifestava mediamente in forma molto più lieve tra i bambini vaccinati rispetto a quelli non immunizzati⁴¹.

La comparsa di reazione anafilattica post-vaccinale è un evento eccezionale e sembra associato alla allergia alla gelatina, additivo presente tra i componenti del vaccino. Uno studio effettuato in Giappone ha riscontrato 28 reazioni anafilattiche gravi e 139 non gravi su oltre 1 milione e 400 mila dosi di vaccino contenente gelatina somministrate nel periodo 1994-1999. Nel periodo 1999-2000,

invece, sono state osservate solo cinque reazioni anafilattiche non gravi su oltre 1 milione e 300 mila dosi di vaccino privo di gelatina distribuite. Nel siero dei pazienti con reazioni allergiche gravi erano effettivamente presenti livelli elevati di IgE anti-gelatina⁴².

Attualmente, il vaccino anti-varicella è consigliato dall'Accademia Americana di Pediatria per l'uso sistematico nella popolazione pediatrica di età superiore ai 12 mesi, adolescenti compresi, mediante una singola dose per iniezione sottocutanea (dopo i 12 anni diventano necessarie due somministrazioni a distanza di 4-8 settimane). Il vaccino risulta generalmente ben tollerato e gli eventi avversi più spesso osservati dopo la sua somministrazione comprendono reazioni infiammatorie locali nel sito di iniezione, febbre e comparsa di lesioni cutanee simil-varicellose localizzate o diffuse. Il vaccino è controindicato nei pazienti con immunodeficienza congenita o acquisita, leucemie, linfomi, sottoposti a terapie immunosoppressive o con acido acetilsalicilico, malattie febbrili acute, ipersensibilità nota al vaccino, reazioni anafilattiche a neomicina o gelatina, tubercolosi attiva, oltre che nelle gravide⁴³.

Una delle obiezioni sollevate alla vaccinazione anti-varicella di routine è l'eventuale, progressivo declino dell'immunità protettiva indotta dalla vaccinazione col passare degli anni, che condurrebbe alla formazione di una popolazione di soggetti suscettibili all'infezione in età adulta, ovvero proprio nella fascia di età in cui sono più frequenti le complicanze. Gli studi post-commercializzazione dimostrano infatti una riduzione dell'efficacia del vaccino dal 97% nel primo

anno dopo la sua somministrazione all'84% otto anni dopo. Con la riduzione dell'incidenza di varicella indotta dalla vaccinazione, inoltre, vi sarebbe un'evidente diminuzione della frequenza dei richiami naturali rappresentati dalle reinfezioni subcliniche, che diverrebbero via via sempre più rare, contribuendo così ulteriormente alla riduzione delle difese anticorpali. A seguito di questo fenomeno si è infatti osservato negli Stati Uniti un aumento dell'incidenza di una forma attenuata di varicella (detta "breakthrough varicella") nei pazienti precedentemente immunizzati, caratterizzata da poche lesioni cutanee atipiche (maculo-papulose o papulo-vescicolose), fugaci e accompagnate da lievi sintomi sistemici. Piccole epidemie di varicella attenuata sono state descritte in comunità scolastiche, dove oltre il 75% dei bambini era stato vaccinato contro la varicella, per cui sembra opportuno consigliare una dose di richiamo del vaccino per ottenere un controllo efficace dell'infezione⁴⁴.

Un'altra possibile conseguenza della ridotta incidenza della varicella indotta dalla vaccinazione è l'aumento della frequenza dell'herpes zoster. Secondo alcuni Autori, infatti, l'esposizione periodica a pazienti con la varicella costituirebbe un richiamo naturale capace di stimolare la risposta immunitaria cellulo-mediata a mantenere sotto controllo l'infezione latente da virus varicella-zoster. Se questo richiamo naturale venisse a mancare, si potrebbe verificare un aumento dell'incidenza della riattivazione del virus e del numero dei casi di zoster, oltre che un abbassamento dell'età media di insorgenza della malattia. In realtà, dopo la diffusione della

vaccinazione anti-varicella, non è stato descritto un aumento dell'incidenza di herpes zoster e la stessa vaccinazione, riducendo la frequenza della varicella e della successiva infezione latente, dovrebbe presumibilmente condurre anche ad una riduzione dell'incidenza dello stesso herpes zoster. Queste osservazioni non sono ancora state confermate da dati sperimentali, anche per la storia relativamente breve del vaccino, per cui sono indispensabili studi epidemiologici più ampi che monitorino attentamente l'andamento nella popolazione di varicella, herpes zoster e relative complicanze.

La somministrazione del vaccino anti-varicella vivo attenuato nei pazienti con malattie croniche concomitanti, in particolare associate ad immunodepressione, è un altro argomento di discussione. In uno studio cinese condotto su 17 bambini e ragazzi (di età compresa tra 2 e 14 anni) affetti da malattie neoplastiche (leucemia acuta linfoblastica o tumori solidi) e vaccinati con due dosi a distanza di tre mesi, si ottenne una sierconversione per il virus del 94% dopo la seconda dose. Contemporaneamente si osservò, dopo le due dosi di vaccino, un significativo aumento della concentrazione media delle IgG specifiche anti-virus varicella-zoster e della conta media dei linfociti T CD4. Il vaccino fu nel complesso ben tollerato e soltanto in un paziente comparve una forma di varicella con un'epatite auto-limitantesi possibilmente correlate al vaccino⁴⁵.

Anche in uno studio thailandese condotto su 29 bambini (di età compresa tra 1 e 12 anni) con epatopatia cronica, la somministrazione di una dose di vaccino ha prodotto un tasso di sierconversione del 100% dopo

otto settimane e nessun evento avverso serio dopo un follow-up di 16 settimane⁴⁶.

A parte i bambini con leucemia acuta linfoblastica, nelle altre categorie di pazienti immunodepressi il vaccino anti-varicella non è stato però valutato in modo sufficientemente esteso e a tale riguardo disponiamo soltanto di pochi studi con brevi periodi di osservazione. Nei pazienti immunodepressi, pertanto, il vaccino anti-varicella va utilizzato solo con estrema cautela, valutando attentamente le loro condizioni clinico-immunologiche e considerando i rischi dell'infezione naturale e della vaccinazione⁴⁷.

La Società Europea per lo Studio della Varicella raccomanda la vaccinazione, oltre che nei pazienti a rischio, nei bambini di 12-18 mesi e nei ragazzi suscettibili prima dei 13 anni. Le Autorità Sanitarie Italiane consigliano la vaccinazione nelle categorie a rischio e nei ragazzi di 12 anni suscettibili, evitando al momento la vaccinazione dei nuovi nati. In questo modo, si tende a prevenire la varicella nei pazienti che possono presentare più frequentemente complicanze, nell'attesa di un vaccino combinato anti-morbillo-parotite-rosolia-varicella che possa ottimizzare la copertura vaccinale verso tutte e quattro queste malattie.

Vaccini in fase di avanzata sperimentazione o di prossima commercializzazione

Tra i vaccini anti-meningite in fase di avanzata sperimentazione va sicuramente ricordato quello anti-meningococco di sierogruppo B, su cui si concentra la maggior parte delle aspettative degli epidemiologi e dei clinici.

Fino ad oggi non erano disponibili vaccini contro il meningococco di sierogruppo B, poiché il polisaccaride capsulare di questo batterio è scarsamente immunogeno e presenta delle analogie antigeniche con glicoproteine tissutali umane, con il rischio di possibili reazioni autoimmunitarie evocate dall'eventuale vaccino. Di conseguenza, la ricerca si è concentrata su antigeni meningococcici diversi dal polisaccaride capsulare, tra cui le proteine della membrana esterna ("outer membrane proteins" o OMP), che stimolano la produzione di anticorpi presenti nel siero dei convalescenti e dotati di potere battericida. Recenti studi hanno evidenziato che la sintesi di anticorpi diretti contro antigeni proteici di superficie non capsulari, rappresentati dalla OMP di classe 1, giocano un ruolo essenziale nella risposta immunitaria conseguente alla malattia invasiva da meningococco B, conducendo allo sviluppo di un vaccino costituito da vescicole della membrana esterna ("outer membrane vesicle" o OMV)⁴⁸.

Uno studio condotto dall'Istituto di Salute Pubblica della Norvegia ha dimostrato un'efficacia del vaccino OMV gruppo B pari all'87% dieci mesi dopo la seconda dose, anche se tale valore si riduceva al 57% 29 mesi più tardi, suggerendo l'opportunità di un'ulteriore dose di richiamo⁴⁹. In altri studi condotti anche a Cuba, in Brasile e in Cile, l'efficacia della doppia dose di vaccino era compresa tra il 70% e l'83% nei bambini sopra i quattro anni di età dopo un periodo di osservazione di 16-20 mesi, ma l'efficacia aumentava al 90-98% se si utilizzava una

schedula vaccinale a tre dosi⁴⁸.

A seguito dell'epidemia di meningite da meningococco B che persiste in Nuova Zelanda da oltre 10 anni, dove si sono verificati oltre 5 mila casi con centinaia di decessi, il nuovo vaccino OMV gruppo B (denominato MeNZBTM) è stato commercializzato nel luglio 2004 per essere utilizzato in un programma di prevenzione in questo paese. Il vaccino destinato alla Nuova Zelanda è stato precedentemente valutato dai ricercatori dell'Università di Auckland in studi clinici condotti su pazienti adulti, bambini di 8-12 anni, 16-24 mesi e 6-8 mesi, con tre dosi somministrate a distanza di 6 settimane l'una dall'altra. I dati emersi da questi studi sono apparsi incoraggianti, con elevati tassi di protezione in tutte le fasce di età, senza la comparsa di eventi avversi seri attribuibili al vaccino⁴⁸⁻⁵¹.

Per quanto concerne la vaccinazione anti-influenzale, hanno destato molto interesse i nuovi vaccini a virus vivi attenuati somministrati per via inalatoria. Questi vaccini sono stati realizzati con virus vivi attenuati che replicano soltanto nel tratto superiore delle vie respiratorie causando un'infezione asintomatica o paucisintomatica, poiché la loro replicazione è ostacolata dalla temperatura più elevata presente nelle vie respiratorie inferiori. Presentano inoltre vari vantaggi, tra cui la facile via di somministrazione e la capacità di stimolare un'efficace risposta immunitaria locale (IgA) e sistemica (IgG). In una meta-analisi degli studi pubblicati, i vaccini vivi-attenuati hanno dimostrato un'efficacia complessiva del 79% nei bambini

sopra i due anni di età, risultando utili nella prevenzione delle epidemie influenzali scolastiche, mentre i dati nei bambini più piccoli sono ancora contraddittori⁵².

Vanno infine ricordati i nuovi vaccini anti-rotavirus. L'infezione da rotavirus rappresenta la più frequente causa di gastroenterite con diarrea severa e disidratazione, causando ogni anno in tutto il mondo circa 440 mila morti nei bambini sotto i cinque anni, concentrati prevalentemente nei paesi in via di sviluppo. La commercializzazione negli Stati Uniti nel 1998 del primo vaccino orale vivo-attenuato anti-rotavirus (ricavato da un ceppo della scimmia rhesus) suscitò grande ottimismo e nei primi nove mesi della campagna di immunizzazione vennero vaccinati oltre 600 mila bambini. Nell'estate del 1999, però, il vaccino venne ritirato dal commercio a seguito dell'osservazione di numerosi casi di intussuscezione con occlusione intestinale nelle due settimane successive alla sua somministrazione. Negli ultimi anni sono stati sviluppati due nuovi vaccini orali anti-rotavirus, uno monovalente costituito da un ceppo umano e uno pentavalente costituito da ceppi bovini modificati, che hanno dimostrato una buona efficacia (oltre l'80% di sierconversioni per IgA dopo la seconda dose) associata ad un elevato profilo di sicurezza. Questi vaccini sono stati commercializzati in Messico nel 2004 e stanno completando gli studi clinici pre-commercializzazione negli Stati Uniti e in Europa, dove dovrebbero essere disponibili entro i prossimi due o tre anni⁵³⁻⁵⁷. **TiM**

Bibliografia

- Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, *et al.* Persistence of antibody following immunisation of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. *Pediatrics* 1977; 60:673-680.
- Heath PT. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a review of the efficacy data. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:S117-S122.
- Costantino P, Viti S, Podda A, *et al.* Development of phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine* 1992; 10:691-698.
- MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, *et al.* Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:2795-2801.
- English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM, *et al.* A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants. *Vaccine* 2001; 19:1232-1238.
- Choo S, Zuckerman J, Goilav C, *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial. *Vaccine* 2000; 18:2686-2692.
- Miller E, Salisbury D, Ramsay ME. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2002; 20(Suppl 1):S58-S67.
- Bose A, Coen P, Tully J, *et al.* Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine in teenagers in England. *Lancet* 2003; 361:675-676.
- Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51:717-722.
- Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:21-30.
- McVernon J, MacLennan J, Buttery J, *et al.* Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatric Infect Dis J* 2002; 21:747-753.
- Lakshman R, Jones I, Walker D, *et al.* Safety of a new conjugate meningococcal C vaccine in infants. *Arch Dis Child* 2001; 85:391-397.
- Expert Working Group on Meningococcal Group C Conjugate Vaccine. Safety of meningococcal group C conjugate vaccine. *Curr Prob Pharmacovigilance* 2000; 26:14.
- Maiden MC, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359:1829-1831.
- Stefanelli P, Fazio C, Arianna N, *et al.* First report of capsule replacement among electrophoretic type 37 *Neisseria meningitidis* strains in Italy. *J Clin Microbiol* 2003; 41:5783-5786.
- Hahne SJ, Gray S, Aguilera J, *et al.* W135 meningococcal disease in England and Wales associated with the Hajj 2000 and 2001. *Lancet* 2002; 359:582-583.
- Alcala B, Arreaza L, Salcedo C, *et al.* Capsule switching among C:2b:p1.2,5 meningococcal epidemic strains after mass immunisation campaign, Spain. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:1512-1514.
- Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, *et al.* Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002; 186:1353-1357.
- Snape MD, Kelly DF, Green B, *et al.* Are they still protected? Lack of serum bactericidal activity in preschool children 2 years after a single meningococcal C conjugate vaccination. 22nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2004; Tampere, Finland.
- Trotter C, Andrews N, Kaczmariski E, *et al.* Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364:365-367.
- Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:780-786.
- Patrick D, Champagne S, Goh S, *et al.* *Neisseria meningitidis* carriage during an outbreak of serogroup C disease. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1183-1188.
- Ruedin HJ. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003; 21:4145-4152.
- De Wals P, Nguyen VH, Erickson LJ, *et al.* Cost-effectiveness of immunization strategies for the control of serogroup C meningococcal disease. *Vaccine* 2004; 22:1233-1240.
- Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, *et al.* Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2001; 184:1617-1620.
- Ruggeberg JU, Collins CL, Balfour G, *et al.* Meningococcal C conjugate vaccine in premature infants – immunogenicity ad memory. 21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2003; Taormina, Sicily.
- Clarke P, Ahmad I, Powell P, *et al.* Response of former preterm infants to a single meningococcal C conjugate vaccine dose. *Early Hum Dev* 2004; 77:115-116.
- Ruggeberg J, Sharland M, Ball C, *et al.* Immunogenicity of *Neisseria meningitidis* group C conjugate vaccine in children with HIV infection. 20th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2002; Vilnius, Lithuania.
- Balmer P, Falconer M, McDonald P, *et al.* Immune response to meningococcal serogroup C

- conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004; 72:332-337.
30. **Hsu KK, Pelton SI.** Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine: current and future impact. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2:619-631.
 31. **Jacobson RM, Poland GA.** The pneumococcal conjugate vaccine. *Minerva Pediatr* 2002; 54:295-303.
 32. **Shinefield H, Black S, Ray P, et al.** Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:182-186.
 33. **Hsu K, Pelton S, Karumuri S, et al.** Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:17-23.
 34. **Nachman S, Kim S, King J, et al.** Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics* 2003; 112:66-73.
 35. **Block SL, Hedrick J, Harrison CJ, et al.** Community-wide vaccination with the eptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:829-833.
 36. **Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, et al.** Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005; 365:855-863.
 37. **Temime L, Guillemot D, Boelle PY.** Short- and long-term effects of pneumococcal conjugate vaccination of children on penicillin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2206-2213.
 38. **Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, et al.** Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000; 182:383-390.
 39. **Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF.** Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352:450-458.
 40. **Davis MM, Patel MS, Gebremarian A.** Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2004; 114:786-792.
 41. **Miron D, Lavi I, Kitov R, Henderler A.** Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:233-236.
 42. **Ozaki T, Nishimura N, Muto T, et al.** Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine* 2005; 23:1205-1208.
 43. **Esposito S, Faelli N, Bosis S, et al.** La vaccinazione antivariella in età pediatrica. *Giorn It Inf Ped* 2003; 5:84-87.
 44. **Vazquez M, Shapiro ED.** Varicella vaccine and infection with varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352:439-440.
 45. **Leung TF, Li CK, Hung EC, et al.** Immunogenicity of a two-dose regimen of varicella vaccine in children with cancers. *Eur J Haematol* 2004; 72:353-357.
 46. **Nithichaiyo C, Chongsrisawat V, Hutagalung Y, et al.** Immunogenicity and adverse effects of live attenuated varicella vaccine (Oka-strain) in children with chronic liver disease. *Asian Pac Allergy Immunol* 2001; 19:101-105.
 47. **Sartori AM.** A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis* 2004; 8:259-270.
 48. **Sexton K, Lennon D, Oster P, et al.** The New Zealand meningococcal vaccine strategy: a tailor-made vaccine to combat a devastating epidemic. *N Z Med J* 2004; 117:1200.
 49. **Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, et al.** Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2003; 21:734-737.
 50. **Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, et al.** McNZBtrade mark: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine* 2005; 23:2191-2196.
 51. **O'Hallahan J, Lennon D, Oster P.** The strategy to control New Zealand's epidemic of group B meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(12 Suppl):S293-S298.
 52. **Jefferson T, Smith S, Demicheli V, et al.** Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet* 2005; 365:773-780.
 53. **Bines JE.** Rotavirus vaccines and intussusception risk. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:20-25.
 54. **Roberts L.** Rotavirus vaccines' second chance. *Science* 2004; 305:1890-1893.
 55. **Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, et al.** Rotavirus disease and its prevention. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:26-31.
 56. **Desselberger U.** RotaTeq (sanofi pasteur/Wistar Institute/Children's Hospital of Philadelphia). *Curr Opin Invest Drugs* 2005; 6:199-208.
 57. **Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al.** Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:937-943.