

19 ottobre 2005

SORVEGLIANZA DELLO STATO IMMUNITARIO CONTRO LA POLIOMIELITE
DELLA POPOLAZIONE ITALIANA DI ETA' COMPRESA TRA ZERO E QUATTORDICI
ANNI

Progetto

Programma 2004



Ministero della Salute

Dipartimento Prevenzione e Comunicazione
Direzione Generale Prevenzione Sanitaria



Centro Nazionale per la Prevenzione e
il Controllo delle Malattie

Problema

In Italia, da oltre venti anni, non vengono notificati casi di polio da virus selvaggio. Gli unici casi di polio paralitica sono stati quelli causati dal vaccino Sabin, reso obbligatorio nel 1966. Nel 1999 è stata introdotta la scheda sequenziale IPV-OPV proprio per evitare questi gravi effetti avversi e dal 2002 è in vigore la scheda solo IPV.

Nell'aggiornamento 2005 del Piano Nazionale Vaccini è stata apportata un'importante modifica al calendario della vaccinazione antipolio, con lo spostamento della dose di richiamo dal 3° al 5°-6° anno, in modo da consentire l'uso di un vaccino polivalente contro tetano, difterite, pertosse e polio.

Le scelte degli ultimi anni di cambiamento della scheda vaccinale antipolio potrebbero costituire un punto critico per i seguenti motivi: 1) il vaccino IPV non conferisce immunità mucosale, 2) non si hanno ancora dati sull'effettiva copertura immunitaria a lungo termine dei vaccinati (secondo lo studio ICONA 2003, il 96% dei bambini completa entro i 2 anni di vita le prime 3 dosi), 3) non si ha esperienza sul mantenimento dell'immunità di base per un tempo così lungo prima del richiamo, 4) si può ipotizzare anche un decremento dell'immunità mucosale dei soggetti precedentemente vaccinati con OPV, a causa dell'assenza di dosi booster naturali o vaccinali.

Cause plausibili

Anche se i dati sulle coperture vaccinali attuali sembrano soddisfacenti, nel nostro Paese una riflessione sul nuovo calendario vaccinale contro la polio e sul futuro della vaccinazione antipolio si pone per due motivi:

1) l'Italia è a rischio di importazione del virus selvaggio perché mantiene continui scambi con le aree endemiche, tra le quali i paesi africani che rischiano una pericolosa epidemia a causa dell'atteggiamento della Nigeria nei confronti della vaccinazione e della conseguente esportazione del virus selvaggio in zone già polio-trees:

2) i dati sieroepidemiologici disponibili evidenziano che, a fronte di una copertura immunitaria rassicurante a livello nazionale, esistono sacche di non protetti distribuite in modo irregolare nelle diverse regioni e nelle diverse fasce di età. Secondo i risultati dell'ultima sorveglianza sierologica condotta nel 2001-2002, la percentuale di soggetti non protetti (titolo anticorpale $< 1/8$) contro tutti e tre i poliovirus oscilla tra il 2% in alcune regioni ed il 10% in altre e questo potrebbe indicare che vi è una differenziale accuratezza nel rispetto delle schedule vaccinali. In particolare, nei confronti del polio 3 la situazione regionale appare molto variegata: mentre in alcune regioni la percentuale di soggetti non protetti è simile a quella osservata per polio 1 e polio 2 (ad esempio, Veneto: 0,8%, 0,4%, 0,8%; Friuli: 0%, 0%, 0%; 2,6%, rispettivamente), in altre la percentuale di non protetti per il polio 3 è più alta di quella per polio 1 e 2 (ad esempio, Lombardia: 13,8%.

3.8% and 3.2%; Puglia 17.4%, 1.8% and 3.6%, rispettivamente). Ciò può essere spiegato solo con l'uso in alcune regioni di un vaccino che, negli ultimi 15 anni, aveva un'efficacia variabile contro il polio 3.

Se la situazione internazionale fosse tranquilla, in mancanza di rischi consistenti, la scelta di mantenere la vaccinazione antipolio, adeguandola alle altre in modo da razionalizzare al massimo risorse umane ed economiche, cercando al contempo di non perdere i soggetti da vaccinare, sarebbe senza dubbio la soluzione migliore. Ma a livello internazionale la situazione non è affatto tranquilla con i numerosi focolai segnalati recentemente sia in Africa che in Asia.

L'Italia sembra peraltro particolarmente esposta, in quanto punto di arrivo o di passaggio per larga parte degli immigrati che abbandonano i loro paesi d'origine per motivi politici ed economici.

Che cosa succederebbe se vi fosse l'importazione di un virus polio selvaggio? Subito sicuramente niente: i livelli di vaccinazione raggiunti in Italia sono tali che, per indurre un focolaio epidemico, l'eventuale selvaggio dovrebbe circolare parecchio prima di trovare una nicchia di soggetti non vaccinati (vedi le popolazioni non stanziali) o scarsamente protetti. Attualmente il virus potrebbe anche circolare tra soggetti vaccinati con IPV e tale circolazione resterebbe del tutto silente. Però potrebbero verificarsi situazioni favorevoli alla sua improvvisa ricomparsa: infatti, nonostante la vaccinazione in vigore da tanti anni abbia permesso il saldo dell'immunità naturale con quella vaccinale, come già sottolineato, non possiamo essere sicuri dell'omogeneità della protezione immunitaria nel tempo e nell'intero territorio. Secondo l'OMS, l'Italia, come la quasi totalità dei paesi europei, non sarebbe in grado di accorgersi del problema polio prima che questo non abbia raggiunto dimensioni tali da richiedere un investimento di molti milioni di euro.

Soluzioni possibili

Alla luce di tutto questo come progettare il futuro della strategia vaccinale contro la poliomielite?

Sulla scelta dell'IPV non si può tornare indietro, a meno che non scoppi un'epidemia. L'evento è previsto ed il Ministero della Salute detiene infatti scorte di OPV. Il prezzo dei casi di paralisi associata al vaccino, un costo enorme che stanno attualmente pagando altri paesi, non era più sostenibile nella nostra realtà epidemiologica.

Per valutare, quindi, l'impatto dei cambiamenti intervenuti nella scheda vaccinale antipolio negli ultimi anni, si ritiene opportuno avviare una sorveglianza sierologica, mantenendola nel tempo ed in modo trasversale in tutte le regioni. La classe di età dovrebbe essere quella da 0 a 14 anni (l'età presa in considerazione nella sorveglianza della paralisi flaccida e nello stesso tempo quella su cui si può intervenire con modifiche della scheda). In questo modo potrebbero cumularsi altri dati sulla copertura immunitaria, consentendo di valutare il peso dell'assenza di dosi booster ed anche se la scelta effettuata abbassi o meno i livelli anticorpali effettivi.

Per effettuare la sorveglianza sierologica, si procederà al campionamento dell'1°/∞ dei bambini di

età compresa tra 0 e 14 anni residenti in tutte le regioni, in modo proporzionale alla numerosità dei soggetti delle fasce di età 0-4, 5-9, 10-14, per un totale di 8.302 soggetti (vedere allegato1).

La determinazione del titolo anticorpale sarà effettuata con la neutralizzazione dell'effetto citopatico

(linea guida OMS)

Fattibilità

La rete di referenti regionali, individuati per lo più presso diverse cattedre universitarie di Igiene o

Virologia, ha permesso in passato, e quindi garantisce al presente, la fattibilità del progetto, in quanto in tal modo più facilmente si riescono a contattare gli operatori sanitari del territorio in grado di fornire il campione richiesto.

L'attività può essere svolta anche con l'interessamento delle Agenzie Sanitarie Regionali o con il coinvolgimento delle ASL o, a scelta, con il coinvolgimento dei pediatri o dei laboratori di analisi.

Dato che si vuole stimare lo stato immunitario di una classe di età coperta dalla vaccinazione universale contro la poliomielite, non sembrano necessari criteri particolari di arruolamento oltre la distribuzione omogenea per fascia di età e per area geografica.

Critica

Nelle precedenti attività di sorveglianza sierologica le difficoltà emerse hanno riguardato la capacità di alcuni referenti regionali di coinvolgere gli operatori sanitari territoriali, per cui - di fatto - in alcune Regioni non sono stati raggiunti gli obiettivi prefissati. La mancanza di adesione ad un progetto di sorveglianza sierologica relativa ad una malattia da tempo assente dal nostro Paese potrebbe ripresentarsi, ma si spera di superarla con i corsi ECM di aggiornamento.

Un altro punto critico riguarda il prelievo ad hoc, perché in tal caso occorre il consenso informato dei genitori, che si ottiene di solito con difficoltà, specie per i bambini più piccoli. Tuttavia, dato che la vaccinazione contro la polio è universale, si può ricorrere alla raccolta dei residui di siero dei laboratori di analisi, raccolta che può essere effettuata in forma anonima solo con l'indicazione di età, sesso e residenza.

Bibliografia

1. Abbinck F, Buisman AM, Doornbos G, Woldman J, Kimmman JG, Conyn-van Spaendonck MA. Poliovirus-Specific Memory Immunity in Seronegative Elderly People Does Not Protect against Virus Excretion. J Infect Dis. 2005 Mar 15;191(6):990-9.
2. Blomqvist S, Bruu AL, Stenvik M, Hovi T. Characterization of a recombinant type 3/type 2 poliovirus isolated from a healthy vaccinee and containing a chimeric capsid protein VP1. J Gen Virol. 2003; 84: 573-80.

4. Buttinelli G, Donati V, Fiore S, Marturano J, Plebani A, Balestri P, Soresina AR, Vitarrelli R, Delpeyroux F, Martin J, Fiore L. Nucleotide variation in Sabin type 2 poliovirus from an immunodeficient patient with poliomyelitis. *J Gen Virol* 2003; 84: 1215-21.
5. CDC - Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan. 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(3):107-8.
6. CDC - Progress toward poliomyelitis eradication--Nigeria, January 2000-March 2002. *MMWR* 51(22):479-81
7. CDC Imported wild poliovirus causing poliomyelitis. Bulgaria, 2001. *MMWR* 2001; 50:1033-5.
8. CDC. Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived polioviruses. Philippines. 2001 *MMWR* 2001; 50:874-5
9. CDC. Apparent global interruption of wild poliovirus type 2 transmission. *MMWR* 2001; 50: 222-4.
10. CDC. Outbreak of poliomyelitis. Dominican Republic and Haiti, 2000-2001. *JAMA* 2001;286(22):2802.
11. CDC. Progress towards poliomyelitis eradication. Southeast Asia, January 2000 - June 2001. *MMWR*; 50:738-42, 751.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan, 2004. *MMWR* 2004;53(5):107-8.
13. Certification of poliomyelitis eradication--European Region, June 2002. *MMWR* 2002 Jul 5;51(26):572-4.
14. Certification of poliomyelitis eradication--the Americas, 1994. *MMWR* 1994; 43(39):720-2.
15. Certification of poliomyelitis eradication--Western Pacific Region, October 2000. *MMWR* 2001;50(1):1-3.
16. Cherkasova EA, Korotkova EA, Yakovenko ML, Ivanova OE, Eremeeva TP, Chumakov KM, Agol VI. Long-term circulation of vaccine-derived poliovirus that causes paralytic disease. *J Virol* 2002; 76 (13): 6791-9.
17. Cuervo NS, Guillot S, Romanenkova N et al. Genomic features of intertypic recombinant sabin poliovirus strains excreted by primary vaccinees. *J Virol* 2001; 75 (13): 5740-51.
18. Deshpande JM, Nadkarni SS, Siddiqui ZA. Detection of MEF-1 laboratory reference strain of poliovirus type 2 in children with poliomyelitis in India in 2002 & 2003. *Indian J Med Res* 2003; 118: 217-23.
19. Fiore L, Novello F, Simeoni P et al. Surveillance of acute flaccid paralysis in Italy: 1996-97. *Eur J Epidemiol* 1999
20. Fleck F. Polio eradication: 7 countries and US\$ 210 million to go. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):696-7
21. Georgescu MM, Balanant J, Macadam A, Orelia D, Combiescu M, Combiescu AA, Georgopoulou A, Markoulatos P. Sabin type 2 polioviruses with intertypic vaccine/vaccine recombinant genomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20(11):792-9.
22. Global Polio Eradication Initiative, strategic plan 2004-2008. *Wkly Epidemiol Rec*. 2004;79(6):55-7

23. Grabow WO, Borra KL, de Villiers JC, Clay CG, Erasmus B. Assessment of cell culture and polymerase chain reaction procedures for the detection of polioviruses in wastewater. Bull World Health Organ. 1999;77(12):73-80
24. Guillot S, Caro V, Cuervo N, Korotkova E, Combescu M, Persu A, Aubert-Combescu A, Delpeyroux F, Crainic R. Natural genetic exchanges between vaccine and wild poliovirus strains in humans. J Virol 2000; 74(18): 8434-43.
25. John TJ. The golden jubilee of vaccination against poliomyelitis. Indian J Med Res. 2004;119:1-17.
26. Kew O, Morris Glasgow V, Landaverde M et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. Science. 2002;296(5566):356-9.
27. Kheturtiani N, Prevots DR, Quick L, Eider ME, Pallansch M, Kew O, Sutter RW. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. J Infect Dis. 2003; 188(12): 1845-52.
28. Knolle H, Egli A, Candrian U. The perspective of global eradication of poliomyelitis Gesundheitswesen. 2004; 66(1): 1-6.
29. Kohara M, Abe S, Komatsu T, Tago K, Arita M, Nomoto A. A recombinant virus between the Sabin 1 and Sabin 3 vaccine strains of poliovirus as a possible candidate for a new type 3 poliovirus live vaccine strain. J Virol 1988 Aug; 62 (8): 2828-35.
30. Lipskaya GY, Muzychenko AR, Kunitova OK, Maslova SV, Equestre M, Drozdov SG, Bercoff RP, Agol VI. Frequent isolation of intertypic poliovirus recombinants with serotype 2 specificity from vaccine-associated polio cases. J Med Virol 1991; 35 (4): 290-6.
31. Macadam AJ, Arnold C, Howlett J, John A, Marsden S, Taffs F, Reeve P, Hamada N, Wareham K, Almond J, et al. Reversion of the attenuated and temperature-sensitive phenotypes of the Sabin type 3 strain of poliovirus in vaccinees. Virology 1989; 172 (2): 408-14.
32. Novello F, Lombardi F, Amato C, et al. Paralytic poliomyelitis in Italy. (1981-85). Eur J Epidemiol 1987; 3:54-60.
33. Patì AM, Santì AL, Vulcano A, Casagni L, Lambert A, De Stefano Caraffa D, Vellucci L, Fiore L, Fara GM. Surveillance of poliomyelitis in Italy: immunity status of population against polio and environmental circulation of Poliovirus. General illustration of the results. Ann Ig. 2002;14(4 Suppl 5):1-57.
34. Pincock S. Poliovirus spreads beyond Nigeria after vaccine uptake drops. BMJ. 2004 Feb 7; 328 (7435):310.
35. Poliomyelitis-eradication initiative's wider lessons. Lancet. 2004 Jan 10; 363(9403): 93.
36. Polio eradication: <http://www.polioeradication.org/>
37. Samba F, Nkrumah F, Leke R. Getting polio eradication back on track in Nigeria. N Engl J Med 2004 Feb 12; 350(7): 645-6.

38. Samoilovich EO, Feldman EV, Yermolovich MA, Protas II, Titov LP. Vaccine - associated paralytic poliomyelitis and other diseases with acute flaccid paralysis syndrome in Belarus. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11(4): 213-8.
39. Singh MM. Polio eradication in India need for a humane approach. *J Commun Dis*. 2002; 34(3): 230-1.
40. Soares C. Polio postponed. Politics slow polio's eradication and cause it to spread. *Sci Am*. 2005 Jan;292(1):8-9.
41. Tulchinsky TH. Polio eradication: end-stage challenges. *Bull World Health Organ*. 2005 Feb;83(2):160.
42. van der Avoort HG, Hull BP, Hovi T, Pallansch MA, Kew OM, Cranic R, Wood DJ, Mulders MN, Van Loon AM. Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2562-2566.
43. WHO Department of Vaccines and Biologicals. World Health Organization global action plan for laboratory containment of wild polioviruses. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999 (Reference WHO/V&B/99.32).
44. WHO Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. "Endgame" issues for the global polio eradication initiative. *Clin Infect Dis* 2002;34:72-7.
45. World Health Assembly. Polio eradication by the year 2000. Resolutions of the 41st World Health Assembly. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1988 (Resolution 41.28).
46. World Health Organization. Expanded programme on immunisation. Manual for the virological investigation of poliomyelitis. Geneva: WHO publication n. WHO/EPI/GEN/97.01.
47. World Health Organization. Progress towards poliomyelitis eradication poliomyelitis outbreak in Sudan, 2004. *Wkly Epidemiol Rec*. 2005 Feb 4;80(5):42-6.
48. Wyatt HV. Polio eradication in India: some queries. *Natl Med J India* 2003 Nov-Dec; 16(6): 340-2
49. Yoshida H, Hori H, Matsura K, Kitamura T, Hashizume S, Miyamura T. Prevalence of vaccine-derived polioviruses in the environment. *J Gen Virol*. 2002 May;83:1107-11
50. Zarocostas J. Polio-endemic countries pledge to boost eradication efforts in 2004. But whether the disease can be eradicated will depend on situation in Nigeria. *Lancet*. 2004; 363(9404): 215.

OBIETTIVO

Obiettivo generale

Valutare l'impatto dell'introduzione della scheda vaccinale solo IPV in termini di copertura immunitaria nella fascia di età 0-14 anni.

Obiettivo specifico

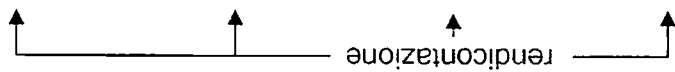
Stimare la proporzione di soggetti di età 0-14 anni con titoli anticorpali contro i virus polio $> 1/8$

PIANO DI VALUTAZIONE

Obiettivo generale	Valutare l'impatto dell'introduzione della scheda vaccinale solo IPV in termini di copertura immunitaria nella fascia di età 0-14 anni	
Obiettivo specifico 1	Stimare la proporzione di soggetti di età 0-14 anni con titoli anticorpali contro i virus polio > 1/8	Numero di soggetti di età 0-14 anni con titoli anticorpali > 1/8 sul totale degli esaminati
Indicatore di risultato	Numero di soggetti di età 0-14 anni con titoli anticorpali > 1/8 sul totale degli esaminati	Standard di risultato
Standard di risultato	Numero soggetti esaminati pari ad almeno l'80% del campione previsto (8.302)	
Azione	Indicatore/ i di processo	Standard di processo
reclutamento dei referenti regionali nel sistema di sorveglianza	numero di referenti regionali che aderiscono alla sorveglianza sierologica sul totale delle regioni/province autonome	100%
formazione degli operatori sanitari reclutati dai referenti regionali per la raccolta dei campioni	accreditamento dei corsi di formazione per i gli operatori sanitari nell'ambito del piano ECM	OK
raccolta dei campioni	numero di corsi di formazione effettuati	1 corso per Regione
raccolta dei campioni	numero di operatori formati sul totale degli operatori che partecipano alla sorveglianza durante tutto l'anno	80%
raccolta e processazione dei campioni di siero	adozione delle linee guida OMS	OK
analisi dei dati e diffusione dei risultati	realizzazione di report nazionale e regionali dei risultati della sorveglianza	1 report nazionale 1 report per ciascuna regione
	pubblicazione risultati sul sito web del CCM	OK

CRONOGRAMMA

Mese	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	23-24
Rimozione referenti regionali ed invio lettere agli operatori sanitari per adesione alla sorveglianza sierologica	■											
Raccolta adesioni ed avvio del campionamento		■										
Predisposizione pacchetto formativo e richiesta per accreditaltamento		■										
Realizzazione corsi di formazione			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Raccolta campioni ed esecuzione analisi di laboratorio (dal 2° al 22° mese)			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Analisi dei risultati e realizzazione report nazionale e regionali												■
Publicazione report nazionale e regionali												■
Publicazione risultati sul sito web del CCM												■



PIANO FINANZIARIO GENERALE

Compiti	Referente	Dipartimento di Scienze di Sanità Pubblica Università La Sapienza di Roma
	Prof.ssa Anna Maria Patti	
	Coordinamento delle attività a livello delle Regioni	
	Organizzazione ECM	
	Esecuzione analisi	
Gestione dati e report		

Risorse	1° anno	2° anno	Totale
Personale	0,00	0,00	0,00
Beni e servizi	27.000,00	21.510,00	48.510,00
Raccolta sieri e analisi	20.000,00	21.510,00	41.510,00
Corsi di formazione	7.000,00		7.000,00
Missioni	3.600,00	540,00	4.140,00
Spese generali	3.288,30	2.369,22	5.657,52
Totale	33.888,30	24.419,22	58.307,52 + 11.661,50 (IVA)

Dimensione del campione per Regione/Provincia autonoma

REGIONE	N° sieri
Vai d'Aosta	15
Piemonte	515
Lombardia	1.194
Friuli	134
PA Trento	71
PA Bolzano	79
Veneto	607
Emilia Romagna	459
Liguria	170
Toscana	412
Umbria	103
Marche	190
Lazio	748
Abruzzo	181
Molise	47
Campania	1.100
Basilicata	97
Puglia	696
Calabria	350
Sicilia	900
Sardegna	234
Totale Italia	8.302