

PER SAPERNE DI PIÙ SULL'ERADICAZIONE DELLA POLIOMIELITE

La poliomielite è una malattia virale acuta dovuta all'azione di virus appartenenti al gruppo degli *Enterovirus*. I tre tipi di *Poliovirus* (1, 2, 3) dopo avere provocato un'infezione a livello intestinale, possono localizzarsi nel sistema nervoso causando o una meningite asettica o la paralisi di uno o più arti e/o dei muscoli respiratori. La mortalità della malattia paralitica varia dal 2% al 10%. L'infezione provocata da uno dei tre tipi di virus non lascia un'immunità nei confronti degli altri due.

L'obiettivo dell'eradicazione della poliomielite entro l'anno 2000 era stato deciso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità con la Risoluzione WHA41.28 del 1988.

Per eradicazione si intende l'eliminazione dei casi clinici e l'eliminazione dell'agente patogeno responsabile di una malattia.

La poliomielite, come a suo tempo il vaiolo, è una malattia eradicabile, a condizione che vengano applicate correttamente ed efficacemente le strategie raccomandate.

Infatti, nel caso della poliomielite come del vaiolo, non esistono vettori animali o portatori cronici che possano perpetuare la circolazione dei poliovirus selvaggi, che resistono per tempi relativamente brevi nell'ambiente esterno; i vaccini antipolio, sia quello inattivato (IPV) che ancor più quello orale (OPV) costituiscono efficaci strumenti di controllo e prevenzione, conferendo una protezione durevole nel tempo.

D'altro canto, le attività di eradicazione della malattia sono complicate dal fatto che un grande numero di infezioni da poliovirus selvaggi sono del tutto inapparenti o si manifestano con sintomatologia aspecifica e dal fatto (particolarmente rilevante nella conduzione delle attività di sorveglianza) che molte malattie si presentano con sintomatologia simile a quella della polio.

Le strategie che sono state messe in atto per il conseguimento dell'obiettivo dell'eradicazione della polio possono essere così riassunte:

- raggiungimento e mantenimento di alte coperture vaccinali con OPV (il vaccino di scelta dell'OMS per l'eradicazione della polio)
- attuazione di Giornate Nazionali di Immunizzazione (NIDs), soprattutto laddove i sistemi di offerta routinaria della vaccinazione non garantiscano tali coperture vaccinali (La NID consiste nella vaccinazione nel corso di un'unica giornata di tutti i bambini di età compresa tra 0 e 5 anni, indipendentemente dal loro stato vaccinale);
- sorveglianza della paralisi flaccida acuta ed indagini di laboratorio in strutture accreditate per ricercare ed individuare poliovirus selvaggi;
- attuazione di campagne di vaccinazione "mopping up" al verificarsi di casi di sospetta polio (il mopping up consiste nella vaccinazione di tutti i bambini di età compresa tra 0 e 5 anni, indipendentemente dal loro stato vaccinale, appartenenti alla collettività in cui si è verificato il caso sospetto).

Nel giro di poco meno di 15 anni tali strategie, messe in atto anche in situazioni difficili per conflitti armati, etnici e ristrettezze economiche di molti paesi in via di sviluppo, hanno consentito di abbattere il numero dei casi di poliomielite notificati a livello globale dagli oltre 35.000 del 1988 ai 70 del primo semestre del 2002.

Inoltre nel giro di pochi anni il numero dei paesi endemici per polio è stato ridotto a 10 (erano 20 soltanto nel 2000).

In realtà negli anni 80, nella maggior parte dei paesi in via di sviluppo veniva segnalata soltanto una minima parte dei casi di polio paralitica, per cui si stima che il numero di casi che effettivamente si verificavano all'epoca fosse di almeno 350.000.

I progressi più evidenti nell'eradicazione della poliomielite sono stati realizzati proprio nel periodo più recente; soltanto tra il 1999 ed il 2001 sono stati registrati una riduzione pari al 33% del numero dei paesi infetti per polio e un declino del 60% del numero dei casi di polio paralitica, nonostante l'intensificarsi della sorveglianza (migliorata del 20%).

Né va dimenticato che nella Regione Europea dell'OMS, fino al 1997, si verificavano in media da 180 a 250 casi di polio paralitica ogni anno; l'ultima epidemia estesa in un paese dell'Europa occidentale risale al 1992-93 (Olanda, 71 casi)

L'Italia ha partecipato attivamente alle attività per l'eradicazione della poliomielite, sia contribuendo generosamente all'acquisto dei vaccini necessari per le campagne vaccinali nei Paesi in via di sviluppo che mettendo in atto, internamente, le attività di sorveglianza che permettessero di confermare, senza ombra di dubbio, l'assenza di casi da virus selvaggi.

L'Italia infatti, grazie all'attuazione di campagne di vaccinazione di massa, era già libera da polio fin dalla metà degli anni 80. Gli ultimi casi autoctoni di poliomielite risalgono al 1982 (un piccolo focolaio epidemico con 2 casi in bambini non vaccinati residenti nella provincia di Napoli), mentre nel 1984 e nel 1988 erano stati registrati casi di polio importata, in bambini provenienti dall'Iran e dall'India.

La vaccinazione antipoliomielitica è stata praticata in Italia a partire dal 1959 con vaccino IPV (anche detto di Salk) e dal 1964 con vaccino OPV (anche detto di Sabin); le prime campagne di vaccinazione sono state praticate su base volontaria e dal 1966 la vaccinazione è diventata obbligatoria per tutti i nuovi nati.

L'OPV è un vaccino a base di virus viventi attenuati, in grado di fornire un'immunità a lungo termine e particolarmente efficace a livello delle mucose (naso-faringea ed intestinale) grazie alla produzione dei cosiddetti anticorpi secretori (IgA).

Grazie all'impiego dell'OPV, l'incidenza della poliomielite in Italia passò dai 3.900 casi/anno del decennio 1950-1959 ai 254 casi nel 1965 fino ai pochi casi sporadici degli anni 70 ed alla totale assenza degli ultimi 20 anni.

Con tali risultati l'Italia si è candidata a pieno diritto alla certificazione dell'eradicazione della poliomielite.

La certificazione rappresenta il traguardo finale delle strategie di prevenzione e controllo della malattia ed è un percorso complesso che vede interagire le Autorità nazionali deputate alla implementazione delle attività per il controllo delle malattie infettive, i Comitati Nazionali di Certificazione, quelli Regionali e la Commissione Globale per la Certificazione dell'eradicazione.

La certificazione viene infatti riconosciuta non a livello di singolo territorio o stato membro dell'OMS, bensì a livello di Regione e soltanto una volta che tutte le Regioni siano state certificate, verrà dichiarata a livello globale.

I criteri per la certificazione dell'eradicazione della poliomielite, definiti a suo tempo dalla Commissione Globale di Certificazione, possono essere riassunti nei seguenti:

- periodo intercorso tra l'avvio del processo di certificazione e l'ultimo caso confermato di poliomielite da virus selvaggio
- intensità della sorveglianza, sia ambientale che della paralisi flaccida acuta
- competenza e diligenza del Comitato Nazionale di certificazione nella revisione dei dati forniti dalle autorità sanitarie
- assenza di casi di polio - confermati virologicamente - per un periodo di almeno 3 anni
- assenza di poliovirus selvaggi in campioni di feci di bambini sani ed in campioni di acque reflue.

Dopo la certificazione dell'eradicazione delle Regione delle Americhe, avvenuta nel 1994, e quella del Pacifico Occidentale, avvenuta nel 2000, la Regione Europea riceverà la certificazione il 21 giugno 2002, a distanza di più di tre anni dall'ultimo caso indigeno di polio paralitica da virus selvaggio (Turchia, novembre 1998).

Le documentazioni nazionali dei 51 stati membri sono state sottoposte ad accurata analisi da parte della Commissione Regionale di Certificazione (RCC) nel corso di Meeting tenutisi nel a partire dal 1999 (Budapest, 3-5 maggio 1999, Bruxelles, 29-30 novembre 2001, Copenhagen, 13-15 marzo 2002).

Questi risultati positivi non possono fare dimenticare le difficoltà di mantenere, nei paesi in via di sviluppo, coperture vaccinali appropriate con sistemi di vaccinazione di routine nell'intero territorio.

E' proprio l'insufficienza e l'irregolarità delle coperture vaccinali a provocare l'emergenza di ceppi di poliovirus di derivazione vaccinali (VDPV) che, circolando diffusamente e a lungo in popolazioni con protezione immunitaria distribuita a macchia di leopardo possono riacquisire caratteristiche proprie dei ceppi selvaggi: elevata trasmissibilità da persona, significativo tasso di attacco paralitico, proprietà antigeniche non "vaccine-like".

Ceppi VDPV hanno già provocato focolai epidemici nell'isola di Hispaniola (Haiti e Repubblica Dominicana) e nelle Filippine e pongono interrogativi sul tipo di vaccino antipolio da usare nelle fasi di post-eliminazione ed eradicazione, soprattutto laddove non ci siano garanzie di coperture vaccinali elevate ed uniformi nel tempo.

La sorveglianza della paralisi flaccida acuta, e le indagini virologiche in laboratori accreditati, si sono dimostrati determinanti al fine di mettere immediatamente in evidenza i casi di polio paralitica dovuta a VDPV, così come sono state decisive nell'eradicazione della poliomielite.

Infatti, le attività di sorveglianza sono essenziali, non meno di quelle di prevenzione vaccinale, per l'eradicazione della malattia, in particolare lo è stata la sorveglianza della paralisi flaccida acuta (PFA), considerata il *gold standard* di sorveglianza dall'OMS.

L'obiettivo della sorveglianza della PFA è la dimostrazione dell'assenza di casi di polio paralitica da virus selvaggi, nel rispetto dei buoni indicatori di sorveglianza, mediante la segnalazione immediata di tutti i casi di PFA e l'avvio immediato di indagini di laboratorio condotte da strutture qualificate ed accreditate, riunite ora in un Network mondiale di Laboratori per la Polio (Global Laboratory Polio Network).

La sorveglianza della PFA è stata infatti ritenuta il mezzo più probabile per trovare poliovirus selvaggi in caso di manifestazioni paralitiche (la polio può infatti essere confusa con altre sindromi paralitiche), se adeguati campioni clinici vengono raccolti ed analizzati con tempestività.

Per gli scopi della sorveglianza la PFA viene definita come una sindrome ad esordio acuto, caratterizzata da paralisi o paresi degli arti, con possibile concomitante paralisi dei muscoli respiratori e della deglutizione, e da assenza di spasticità o di altri segni di interessamento del SNC quali iperreflessia, cloni, segno di Babinski, etc., con raggiungimento del massimo grado di severità in un periodo di tempo compreso tra 1 e 10 giorni.

Oltre alla poliomielite anteriore acuta possono essere causa di PFA altre infezioni da virus neurotropi (*Echovirus*, *Enterovirus 71*, *Coxsackievirus*, etc.....), mielopatie da processi espansivi acuti (tumori, ematomi, ascessi), la mielite trasversa acuta idiopatica, alcune malattie sistemiche (leucemie, linfomi), disordini della trasmissione neuromuscolare su base genetica, alterazioni della muscolatura striata e neuropatie periferiche. Tra queste, particolarmente frequente è la Sindrome di Guillain Barré, ma vanno ricordate anche le neuropatie acute demielinizzanti, la neuropatia acuta assonale, le neuropatie in corso di malattie infettive, le neuropatie tossiche (metalli pesanti, farmaci, tossine biologiche).

Studi epidemiologici condotti in molte aree del globo prima dell'avvio del processo di eradicazione della polio, hanno messo in evidenza tassi di paralisi flaccida acuta oscillanti intorno ad 1 caso per 100.000 soggetti di età compresa tra 0 e 15 anni.

La Commissione Globale di Certificazione (CGC), seguita dai vari RCC, ha stabilito alcuni indicatori di qualità della sorveglianza della polio e della paralisi flaccida acuta e della cosiddetta "performance" di laboratorio, il cui raggiungimento è indicativo dell'efficienza del sistema di sorveglianza delle malattie infettive e delle infrastrutture sanitarie.

Viene considerato efficiente un sistema di sorveglianza in grado di mettere in evidenza PFA per un tasso pari o superiore ad 1 caso di tale sindrome per 100.000 soggetti di età inferiore a 15 anni ed in cui la completezza delle notifiche mensili da parte dei centri partecipanti alla sorveglianza della PFA sia pari o superiore al 90%; la tempestività delle notifiche deve essere pari ad almeno l'80% e le indagini sui casi di PFA andrebbero avviate entro 48 ore dalla segnalazione, con raccolta di almeno due campioni di feci entro 14 giorni dall'inizio della sintomatologia.

Deve essere inoltre eseguito un follow-up di tutti i casi di PFA per un periodo di 60 giorni, al fine di verificare il permanere di paralisi o la *restitutio ad integrum* del soggetto colpito.

Per quanto riguarda la performance di laboratorio, i campioni di feci debbono essere recapitati al laboratorio d'analisi entro 3 giorni dall'invio (target $\geq 80\%$), ed in buone condizioni,

ovvero senza segni di perdita all'esterno, o di disseccamento, e con la prova che è stata mantenuta la catena del freddo. Idealmente, i campioni di feci dovrebbero essere conservati a meno 20°C ma, poiché il ripetuto congelamento e scongelamento compromette, a volte in maniera irrimediabile, la possibilità di isolare poliovirus ed altri enterovirus, i campioni di feci vanno conservati a temperature comprese tra 0° e 8° C se non si è assolutamente certi del mantenimento delle temperature inferiori a - 20°C.

Il laboratorio d'analisi deve essere in grado di fornire i risultati entro 28 giorni dal ricevimento dei campioni e, a testimonianza della capacità di identificare virus a trasmissione fecale-orale, in almeno il 10% dei campioni di feci conferiti al laboratorio dovrebbero essere isolati enterovirus non polio.

La sorveglianza della PFA in Italia è cominciata nel 1995, anno in cui, con la **circolare n. 400.2/28/911 del 7 febbraio 1995** veniva richiesta, a Regioni e Province Autonome, la segnalazione immediata dei casi di PFA, rispondenti alla definizione di caso sopra riportata, con le stesse modalità di notifica richieste per la polio e le altre malattie della Classe I del D.M. 15 dicembre 1990.

I risultati nel complesso scarsamente soddisfacenti forniti dal sistema di sorveglianza passivo istituito con la circolare del 7 febbraio 1995, portavano alla determinazione di avviare una sorveglianza attiva della PFA.

Nel 1997 è stato quindi avviato, prima come progetto pilota che coinvolgeva 4 Regioni (Piemonte, Emilia-Romagna, Umbria, Campania) e poi come rete estesa all'intero territorio nazionale, un sistema di sorveglianza costituito da 20 centri regionali di riferimento, per lo più rappresentati da istituti universitari, dal Laboratorio di Virologia dell'Istituto Superiore di Sanità e dalla Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute.

Nel frattempo, venivano costantemente sottoposte a revisione da parte dell'OMS le modalità di segnalazione dei casi di PFA all'Ufficio Regionale Europeo.

Si è passati da una notifica su base mensile, con *zero reporting* (scheda da compilare anche in assenza da segnalazioni) che riportava il solo numero di casi segnalati nel corso del mese precedente, ad un riepilogo mensile che richiedeva ulteriori informazioni, quali sesso e stato vaccinale, per arrivare all'attuale sistema di segnalazione su base settimanale sia dei casi che dei risultati di laboratorio, con richiesta di dati anagrafici in senso stretto (regione e provincia di residenza, età, sesso), di dati vaccinali (numero di dosi di vaccino antipolio e data dell'ultima dose) di dati clinici (sito e caratteristiche della paralisi, presenza o assenza di febbre), di dati epidemiologici .

Il debito informativo nei confronti dell'OMS non si esaurisce nella segnalazione iniziale, ma continua con aggiornamenti circa i risultati di laboratorio, l'evoluzione del caso (con *restitutio ad integrum*, paralisi residue, decesso), la classificazione e la diagnosi clinica finale.

Grazie all'impegno di tutti i componenti della rete di sorveglianza, l'efficienza del sistema è andata gradualmente migliorata dal 1997 ad oggi; particolarmente evidenti sono stati però i progressi realizzati nell'anno 2001.

A fronte dei pochi casi segnalati annualmente fino al 1997, nel periodo 1998-2000 sono stati notificati complessivamente 148 casi di PFA in bambini di età compresa tra 0 e 14 anni, per un tasso di 0,6 casi per 100.000.

Informazioni dettagliate sui risultati della sorveglianza negli anni 2000 e 2001 sono presentati nei documenti **Sorveglianza della Paralisi Flaccida Acuta; relazione sull'attività svolta nell'anno 2000; Sorveglianza della Paralisi Flaccida Acuta; relazione sull'attività svolta nell'anno 2001.**

Nonostante la certificazione regionale europea, le attività di sorveglianza non cesseranno, ma dovranno continuare fino alla certificazione globale ed oltre, per avere sufficienti prove e garanzie dell'impossibilità della reintroduzione dell'infezione, prima di potere prendere in considerazione l'ipotesi dell'interruzione delle attività routinarie di vaccinazione antipolio.

La vaccinazione antipolio infatti continua, anche se l'evoluzione dell'epidemiologia della poliomielite a livello regionale e globale ha comportato cambiamenti nelle modalità di attuazione della vaccinazione antipolio, in Italia come in altri Paesi.

Per quanto riguarda l'Italia, un primo cambiamento è stato operato nel 1999, con introduzione della cosiddetta schedula vaccinale sequenziale; con il **D.M. 7 aprile 1999** si è passati da un calendario basato esclusivamente sull'uso di OPV ad una schedula mista, con somministrazione in sequenza di due dosi di IPV, seguite da due dosi di OPV, al 3°, 5°, 11° mese e nel corso del terzo anno di vita.

Lo scopo della schedula sequenziale era minimizzare il rischio di polio paralitica associata a vaccinazione (PPAV), una rarissima complicanza (circa 1 caso ogni 2,5 milioni di dosi somministrate) dell'OPV.

Il rischio di PPAV, accettabile entro certi limiti in situazioni in cui è ancora presente la malattia da virus selvaggio, non lo è più in situazioni in cui la malattia naturale è già stata, proprio per effetto della vaccinazione, eliminata.

Le PAVV sono legate alla parziale riacquisizione di neurovirulenza da parte dei ceppi vaccinali, per fenomeni di retromutazione che si verificano spontaneamente nel corso della loro replicazione all'interno dell'intestino.

L'utilizzazione del calendario vaccinale sequenziale IPV-OPV consente di azzerare quasi del tutto il rischio di paralisi associata a vaccino nei riceventi mantenendo i vantaggi legati all'uso del vaccino vivo attenuato, particolarmente importanti nelle condizioni climatiche e geografiche italiane.

Dopo l'adozione della schedula sequenziale in Italia è stato osservato un solo caso di PPAV, in una bambina vaccinata con solo OPV prima dell'introduzione del nuovo calendario ed in cui, solo successivamente alle manifestazioni paralitiche, è stata diagnosticata un'immunodeficienza congenita.

L'approssimarsi della certificazione della Regione Europea ha poi suggerito l'opportunità di passare ad una vaccinazione antipolio basata esclusivamente sul vaccino IPV.

La Commissione Nazionale Vaccini, un organo consultivo-propositivo del Ministero della Salute, ha discusso tale passaggio nella seduta del 29 gennaio, formulando un parere in favore dell'utilizzo di una schedula tutta IPV, senza passaggi intermedi a diversi tipi di schedula sequenziale, a condizione che vengano rispettate alcune condizioni irrinunciabili, di seguito elencate:

- corretta sorveglianza delle attività vaccinali, volta ad evitare ingiustificati ritardi nel completamento del ciclo primario di vaccinazione ed a fornire con tempestività i dati di copertura al livello centrale
- sorveglianza della paralisi flaccida acuta per individuare prontamente casi sospetti di polio da virus selvaggio
- costituzione di adeguate scorte di vaccino OPV da usare per attività vaccinali mopping up in caso di necessità.

Lo schema di Decreto ministeriale redatto sulla base di tali indicazioni è stato esaminato con parere favorevole dal Consiglio Superiore di Sanità e dalla Conferenza Permanente per i Rapporti tra Stato Regioni e Province Autonome, che ha sottoscritto un Accordo con gli stessi contenuti.

Il nuovo calendario della vaccinazione antipolio entrerà in vigore il trentesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale.

(Fonte: Direzione Generale della Prevenzione – Ufficio III)