

# **Ruolo del vaccino nella prevenzione delle malattie da raffreddamento nell'infanzia**

## ***The vaccine's roll in the prevention of the early childhood cooling illness***

*E. Sartarelli\*, S. Cittadini\*\*, S. Urbini\**

*\*Medico Otoiatra libero professionista - A.I.O.L.P.*

*\*\*Dirigente Medico di 1° livello - Azienda S. Camillo- Forlanini - Roma*

**Riassunto:** Il vaccino è un preparato antigenico che dà immunizzazione attiva nei confronti di una malattia. Le malattie più frequenti nell'infanzia sono le otiti e le faringotonsilliti, causate per la maggior parte da batteri nel primo caso e virus nel secondo. La profilassi migliore per un bambino soggetto ad infezioni recidivanti delle alte vie respiratorie, consiste nell'utilizzo di vaccini esistenti contro: Virus influenzale, Haemophilus Influenzae b, Pneumococco, integrata da una aspecifica con immunostimolanti batterici.

**Summary:** *The vaccine is an antigenic preparation able to actively immunize from illness. In early childhood the most frequent illness are otitis and pharynx tonsillitis. Otitis are mainly caused by bacterials where as the pharynx tonsillitis virus. In a child suffering from frequent, relapsed infection of the upper respiratory tract, the most efficacy prophylaxis consist in the administration of the existing vaccines for Flou Virus, Haemophilus Influenzae b and Peumococcus together with a non-specific prophylaxis, that uses bacterial immunes stimulant.*

**Parole Chiave:** Prevenzione, otite, faringotonsillite, vaccino.

**Key Words:** *Prevention of deseas, otitis, pharynx tonsillitis, vaccine.*

Per vaccino si intende un "Preparato antigenico usato allo scopo di produrre immunizzazione attiva nei confronti di una malattia". Può essere rappresentato da: ceppi vivi attenuati di virus o batteri, che producono infezioni inapparenti o banali, da microrganismi uccisi o inattivati ed infine da tossine inattivate con formalina, dette tossoidi (per tetano e difterite)".<sup>(4)</sup>

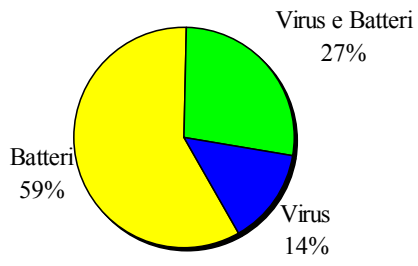
Il nome "vaccino" deriva dal fatto che nella prima sperimentazione di immunizzazione attiva nell'uomo, avvenuta il 14 maggio 1796, il medico di campagna inglese Edward Jenner (Berkeley, 1749-1823) utilizzò virus viventi di vaiolo bovino (vaccino, appunto) per conferire immunità al vaiolo umano.

E' bene ricordare che con i vaccini si realizza una immunoprofilassi attiva, mentre con anticorpi e sieri si attua una immunoprofilassi passiva.

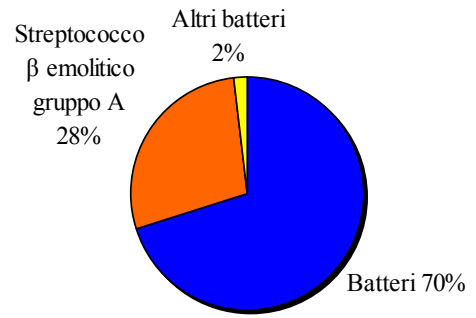
Le malattie da raffreddamento nell'infanzia sono rappresentate per la maggior parte da otiti e da faringotonsilliti. La causa prevalente di queste malattie è: nelle otiti <sup>(10)</sup> per la maggior parte (circa il 59%) da infezione batterica, e precisamente a causa dello pneumococco ed haemophilus influenzae . In minima parte sono dovute a virus (14%) ed infine per un 27% ad una associazione di batteri e virus.

Per le faringotonsilliti <sup>(22)</sup> invece la causa principale è data da infezioni virali (70%) con interessamento da adenovirus e per un 28% da streptococco  $\beta$  emolitico del gruppo A.

### Otiti



### Faringo-Tonsilliti



Gli agenti patogeni più frequenti nelle otiti sono: vedi tabella 1:

<b>Batteri:</b>	
Pneumococco	25%
Haemophilus Influenzae	23%
Moraxella Catarrhalis	15%
<b>Virus:</b>	
Respiratorio-Sinciziale (RSV)	38%
Parainfluenzali	17%
Enterovirus	16%
Influenzali A e B	14%
Adenovirus	14%
Associazione Virus-Batteri	

Tabella 1

Mentre gli agenti patogeni più frequenti nelle faringotonsilliti <sup>(21,22)</sup>: vedi tabella 2

<b>Batteri:</b>	
Streptococcus Pyogenes	95%
Arcanobacterium haemolyticum	>1%
Altri batteri e Infezioni miste	~4%
<b>Virus:</b>	
Adenovirus 1 - 9	70 %
Influenzali A e B	5-10%
Parainfluenzali 1 – 4	5-10%
Enterovirus	5-10%
Epstein-Barr	5-10%
Herpes ed altri	10%

Tabella 2

L'associazione batteri/virus nelle otiti è dovuta al fatto che una prima infezione virale delle vie aeree superiori facilita l'insorgenza di una successiva infezione batterica. Infatti numerosi studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che l'infezione virale provoca con vari meccanismi:

- una disfunzione dei polimorfonucleati,
- un danno delle cellule epiteliali, che a sua volta facilita l'aderenza dei batteri,
- una riduzione della clearance muco-ciliare.

Poiché nei bambini la tuba di Eustachio è corta, più orizzontale, immatura e frequentemente aggravata dalla presenza di adenoidi, essa ha una ridotta funzionalità., che può portare ad una pressione negativa ed una colonizzazione batterica dell'orecchio medio con conseguente otite media acuta purulenta.

Esperimenti su animali e sull' uomo, hanno dimostrato che l'azione virale, in particolar del virus influenzale A, si esplica inducendo entro 4 - 8 giorni dalla inoculazione, una riduzione delle attività ossidativa, chemiotattica, secretoria e battericida dei polimorfonucleati.

Inoltre, spesso può essere presente una riduzione delle difese immunitarie o fisiologica per l'età o patologica con conseguente deficit funzionale dei polimorfonucleati locali. Per cui volendo ridurre la frequenza delle infezioni si potrà intervenire con un vaccino anticatarrale che riduca le infezioni virali delle vie aeree superiori, o con un vaccino antibatterico che limiti la possibilità di colonizzazione batterica dell'orecchio medio od ancora con anticorpi specifici che agiscano a livello del deficit funzionale dei

polimorfonucleati locali, ed infine con immunostimolanti per fronteggiare la riduzione delle difese immunitarie.<sup>(24)</sup>

## **I vaccini attuali**

Gli agenti patogeni più comunemente responsabili degli episodi flogistici a carico delle alte vie aeree nell'infanzia sono, come già esposto, l'Adenovirus, lo Pneumococco e l'Haemophilus Influenzae b. Quindi tra le vaccinazioni attualmente praticate in Italia, solo quelle contro questi agenti patogeni possono giocare un ruolo nella prevenzione.

I risultati migliori si sono per ora ottenuti con il vaccino antinfluenzale, capace di prevenire le otiti batteriche in corso di epidemia influenzale (dicembre-febbraio) nei bambini che frequentano l'asilo nido.

Minori i successi sinora conseguiti dai vaccini rivolti contro Pneumococco ed Haemophilus Influenzae.

Il primo non sembra in grado di evocare un'adeguata risposta anticorpale nei bambini più piccoli, che sono i più colpiti dall'otite.

Il secondo risulta incapace di proteggere contro i ceppi non tipizzabili, responsabili del 90% delle otiti da Haemophilus.

Sono peraltro allo studio vaccini efficaci contro il Virus Sinciziale Respiratorio e lo Streptococco Piogene.

### *Vaccinazione antinfluenzale*

Tradizionalmente, la vaccinazione antinfluenzale è indicata nei soggetti che:

- hanno compiuto 65 anni,
- lavorano in servizi di pubblica utilità
- soffrono di malattie croniche.

Ma per ridurre la diffusione del virus e la possibilità di una sua co-circolazione con quello dell'influenza aviaria è ora auspicata una maggiore copertura vaccinale.

Infatti in una popolazione non vaccinata, l'agente patogeno colpirà ogni individuo con cui verrà a contatto, mentre in una popolazione in cui solo la metà degli individui risulta immunizzata, l'agente patogeno colpirà unicamente chi non abbia fatto la profilassi. Se invece la maggior parte degli individui di una popolazione è stata vaccinata (Immunità di massa) è probabile che in quel territorio la quantità di agenti patogeni sia molto scarsa, se non addirittura assente, al punto da non rappresentare alcun pericolo nemmeno per i pochi soggetti non vaccinati.

Numerosi autori<sup>(2,5,9,19)</sup> hanno dimostrato l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale, nel prevenire del 30-40% dei casi, l'insorgenza dell'otite acuta infantile, anche se il dato non è stato però confermato da Hoberman<sup>(11)</sup> nel 2003 in un lavoro condotto peraltro in periodo di scarsa attività influenzale.

### *Vaccinazione antipneumococcica*

Lo Streptococcus Pneumoniae o Pneumococco è un diplococco, presente in oltre 90 ceppi diversi.

Quelli più spesso isolati in infezioni gravi sono i sierotipi: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F e contro di loro è stato realizzato il vaccino eptavalente attualmente in uso.

La vaccinazione, inizialmente indicata nel primo anno di vita per bambini a rischio di infezioni gravi (tra cui quelli sottoposti ad impianto cocleare) è attualmente consigliata a tutti i bambini sotto i 3 anni che frequentano asili.

Ma, al contrario di ogni aspettativa, l'introduzione negli USA nel 2000 del vaccino epta-valente ha ridotto solo di poco (-6%) l'incidenza globale dell'otite infantile, ma ne ha modificato molto la microbiologia. Il germe più frequente non è più lo Pneumococco ma l'Haemophilus.<sup>(23)</sup>

Parallelamente si è ridotta di oltre l'80% l'incidenza di infezioni infantili da ceppi di pneumococco antibiotico-resistente ed è leggermente aumentata la patogenicità del sierotipo 19A non compreso nel vaccino.<sup>(15)</sup>

### *Vaccinazione anti-Haemophilus*

L'Haemophilus Influenzae è un bacillo gram-negativo pleomorfo, presente nel rinofaringe di tutti i bambini di età superiore ai 5 anni, che può ricoprirsì di una capsula protettiva contro la fagocitosi. L'antigene capsulare distingue 6 diversi sierotipi, classificati da *a* ad *f*. Il tipo *b* è spesso responsabile di infezioni invasive con batteriemia, meningite ed epiglottide. Le colture non capsulate e quindi non tipizzabili sono responsabili di infezioni respiratorie, tra cui l'otite.

Dal 1985 è disponibile il vaccino contro l'antigene capsulare dell'*Haemophilus Influenzae* di sierotipo b, principale responsabile di meningite infantile ed epiglottite.

Dall'introduzione del vaccino Hib il numero annuale di meningiti infantili in Italia si è ridotto del 92%, passando da 114 casi nel 1996 a 9 nel 2003. Tale vaccino, rivolto contro la capsula, non ha però alcuna efficacia per i ceppi non capsulati di *Haemophilus* responsabili dell'otite media. Per questi ceppi sono allo studio vaccini rivolti contro proteine della membrana batterica esterna, in particolare: P1<sup>(3)</sup> e P6<sup>(14)</sup> o contro il fattore di virulenza lipooligosaccaride.<sup>(12)</sup>

In tutte le nazioni in cui è stata introdotta la vaccinazione Hib si è avuta una drammatica diminuzione dei casi di epiglottite. In Svezia, ad esempio, l'incidenza annuale è scesa dal 20,9 % nel 1987, allo 0,9 nel 1996,<sup>(13)</sup> in Canada c'è stata una riduzione di quasi l'85%,<sup>(27)</sup> così come in Inghilterra<sup>(20)</sup> ed in Cile.<sup>(6)</sup>

## **I vaccini del futuro**

I risultati incoraggianti sinora ottenuti dai vaccini nella prevenzione delle flogosi delle vie aeree nel bambino, spingono alla realizzazione di nuovi vaccini rivolti contro gli altri microrganismi implicati in tali patologie.

Sono infatti allo studio vaccini contro il Virus Respiratorio Sinciziale, responsabile di molti casi di otite infantile, e contro lo *Streptococco*  $\beta$ -emolitico di Gruppo A, responsabile della maggior parte delle faringotonsilliti batteriche.

### *Vaccinazione anti-Virus Respiratorio-Sinciziale*

E' il virus isolato più frequentemente, sino al 38% dei casi, nelle otiti infantili di origine virale. Sarebbe pertanto auspicabile l'impiego di un vaccino specifico. Purtroppo i vaccini sinora sperimentati per proteggere contro la polmonite da RSV danno luogo proprio ad infezioni delle alte vie respiratorie, tra cui le otiti.

Per ora più promettenti appaiono i risultati ottenibili con una immunoprofilassi passiva, mediante anticorpi monoclonali (Synagis®). Comunque gli studi per un vaccino che sia efficace anche contro l'otite proseguono.<sup>(26)</sup>

### *Vaccinazione anti-*Streptococco* $\beta$ -emolitico Gruppo A*

Si è calcolato che ogni anno negli USA lo *Streptococcus Pyogenes* provochi tra i 7 ed i 20 milioni di episodi di faringotonsillite, specie nei bambini sotto i 10 anni e che sino al 3% di questi possa sfociare, se mal curato, in reumatismo articolare acuto.

Sono in corso studi per la realizzazione di vaccini specifici, rivolti contro la proteina M<sup>(1)</sup>, o la peptidasi C5a.<sup>(25)</sup> Ma la ricerca più promettente è rivolta a sviluppare un vaccino contro la CRR (C-repeat region), una regione della proteina M che si ripete uguale in quasi tutti i sierotipi di *Streptococcus Pyogenes* identificata dal gruppo di ricerca di Fischetti.<sup>(8)</sup>

### *Vaccino con *Lactobacillus Lactis**

Mannam e Coll. nel 2003 sono stati capaci di far esprimere dal *Lactobacillus Lactis* (un germe innocuo usato per produrre formaggi) la CRR dello *Streptococcus Pyogenes*.<sup>(18)</sup>

Con tale ceppo batterico hanno quindi vaccinato 200 topi per via nasale e/o sottocutanea. I topi vaccinati per via sottocutanea hanno prodotto anticorpi sierici IgG specifici per la CRR ma non sono risultati protetti contro una successiva infezione da *Streptococcus Pyogenes*. Al contrario, i topi vaccinati per via nasale hanno prodotto anticorpi specifici per la CRR sia IgG nel siero che IgA nella saliva e sono risultati protetti contro una successiva infezione da *Streptococcus Pyogenes*.

## **Immunoprofilassi aspecifica**

Nelle infezioni per le quali non è disponibile una immunoprofilassi vaccinica specifica, si può ricorrere ad una prevenzione aspecifica mediante prodotti di derivazione batterica che siano capaci di stimolare l'immunità, sia umorale che cellulo-mediata, fornendo così una protezione efficace sia contro i virus che i batteri e quindi riducendo la frequenza e la gravità degli episodi flogistici a carico delle vie aeree superiori.

Tali prodotti, pur essendo di fatto immunostimolanti aspecifici, sono compresi nella categoria farmacoterapeutica ATC J07AX: "Altri vaccini antibatterici" vedi tabella 3.

<b>Acintor®</b> <b>Biostim®</b>	<b>Glicoproteina</b> di: Klebsiella pneumoniae	2 cpr/die per 8 gg., poi 2 cicli di 1 cpr/die ogni 3 sett.
<b>Biomunil®</b> <b>Lantigen B®</b>	<b>Ribosomi</b> di: Klebsiella pneumoniae, Strept. pneumoniae e pyogenes gr.A, H. influenzae	1 cpr/die per 4 gg. per 3 sett., poi 1 cpr/die per 4 gg. per 5 mesi 8-15 gtt sublinguali x 2, per 2 cicli
<b>Bronchomunal®</b> <b>Bronchovaxom®</b> <b>Immubron®</b> <b>Ismigen®</b>	<b>Lisato batterico liofilizzato</b> di: Strept. Pneumoniae, pyogenes e viridans, H. influenzae, Klebsiella pneumoniae e ozaenae, Staph. aureus, Neisseria catarrhalis	1 cpr/die per 10 gg. per 3 mesi 1 cpr/die sublinguale per 10 gg. per 3 mesi
<b>Buccalin®</b>	Strept. pneumoniae e Haemolitycus, Staph. Aureus, H. influenzae	B: 1 cpr 1° e 2° di, 2 cpr il 3° di A: 1 cpr 1° di, 2 cpr 2°, e 4 il 3°
<b>Immucytal®</b>	Strept. Pneumoniae e pyogenes gr.A Branhamella catarrhalis, Staph. aureus, H. influenzae B, Klebsiella pneumoniae	1 cpr/die per 4 gg. per 3 sett., poi 1 cpr/die per 4 gg. per 5 mesi
<b>Paspat®</b>	<b>Lisato batterico</b> di: Staph. aureus, Strept.mitis, pyogenes e pneumoniae, H. influenzae, Klebsiella pneumoniae, Branhamella catarrhalis.	1 cpr/die per 28 gg. da ripetere dopo 28 gg. di sospensione

Tabella 3

#### *Azione immunostimolante degli estratti batterici*

Lavori sperimentali <sup>(16,17)</sup> di Lanzilli e Coll. in vitro (2005) ed in vivo (2006) hanno dimostrato che gli estratti batterici esercitano un effetto curativo e preventivo nei confronti delle infezioni acute e croniche delle vie aeree superiori, mediante una stimolazione sia dell'immunità umorale che cellulo-mediata, conseguente, principalmente, a:

- attivazione del recettore IL-2 sui linfociti B e T,
- aumentata sintesi di citochine (IL-2, IL-10, IL-12, etc.),
- genesi di cellule immunocompetenti T CD4+ e CD8+.

#### *Efficacia degli estratti batterici*

Una recente metanalisi pubblicata dalla Cochrane Library <sup>(7)</sup> ha preso in esame, tra 759 sperimentazioni esaminate, solo 34 studi clinici controllati contro placebo, scegliendoli per il corretto trattamento statistico dei dati ottenuti. La ricerca ha dimostrato una riduzione del 40,22 % delle infezioni tra il gruppo dei soggetti trattati con immunostimolanti batterici (1971 pazienti complessivi) ed il gruppo placebo, in assenza di effetti avversi (numero di manifestazioni cutanee e gastrointestinali uguale nei due gruppi).

I risultati accertati hanno portato gli Autori a concludere prudenzialmente per un "probabile" effetto protettivo degli immunostimolanti batterici. Tale efficacia risulta peraltro maggiore proprio nei bambini con suscettibilità individuale elevata o sovraesposti alle flogosi in quanto frequentatori di asilo-nido, scuola materna od elementare.

### **Conclusioni**

E' razionale ricorrere, per un bambino soggetto ad infezioni recidivanti delle alte vie respiratorie, alla prevenzione mediante i vaccini esistenti contro: Virus influenzale, Haemophilus Influenzae b, Pneumococco.

Tale immunoprofilassi specifica dovrà essere integrata da una aspecifica con immunostimolanti batterici, dai quali è lecito attendersi una riduzione di almeno il 40% delle riacutizzazioni infettive.

Si spera che le ricerche in corso nel mondo portino presto alla realizzazione di efficaci vaccini contro Virus Respiratorio Sinciziale, Haemophilus Influenzae non tipizzabile e Streptococcus Pyogenes.

Comunicazione congressuale del 9 Giugno 2007 a Roma –“1° Congresso dei Comitati Regionali A.I.O.L.P.”

Ricevuto: 02.07.2007

Accettato: 20. 2.2008

Corrispondenza: Dott.<sup>ssa</sup> Elisabetta Sartarelli

Somalia Salus - V.le Somalia, 108 - 00199 Roma

Cell.: 333.6961682; E-mail: elsartar@yahoo.it

## Bibliografia

1. Batzloff M, Yan H et al - *Preclinical evaluation of a vaccine based on conserved region of M protein that prevents group A streptococcal infection*. Indian J. Med. Res. 2004; 119 suppl: 104-107.
2. Belshe RB, Mendelman PM et al - *The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children*. New England J. Med. 1998; 338: 1405-1412.
3. Bolduc GR, Bouchet V et al - *Variability of outer membrane protein P1 and its evaluation as a vaccine candidate against experimental otitis media due to nontypeable haemophilus influenzae: an unambiguous, multifaceted approach*. Infection and Immunity 2000; 8: 4505-4517.
4. Churchill's Medical Dictionary - 1<sup>a</sup> Ediz. Ital. 1994; 2049. Clements DA, Langdon L et al - *Influenza A vaccine decreases incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149: 1113-1117.
5. Clements DA, Langdon L et al - *Influenza A vaccine decreases incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995; 149: 1113-1117.
6. Crucis PR, Doloso AF et al - *Infecciones nasales por Haemophilus influenzae tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al programa ampliado de inmunizaciones en Chile*. Rev. Chil. Infect. 2006.
7. Del Rio Navarro BE, Espinosa Rosales F et al - *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD004974. Review.
8. Fischetti VA, Hodges WM et al - *Protection against streptococcal pharyngeal colonization with a vaccinia: M protein recombinant*. Science 1989; 244: 1487-1490.
9. Heikkinen T, Ruuskanen O et al - *Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children* AJDC 1991; 145: 445-448.
10. Heikkinen T, Thint M et al. - *Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media*. New England J. Med. 1999; 340: 260-264.
11. Hoberman A, Grenberg DP et al - *Effectiveness of inactivated Influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial*. JAMA 2003; 290: 1608-1616.
12. Hou Y, Gu XX - *Development of peptide mimotopes of lipooligosaccharide from nontypeable Haemophilus influenzae as vaccine candidates*. J. Immunol. 2003 Apr 15;170(8):4373-9.
13. Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, Bodin L, Olcén P - *Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against Haemophilus influenzae type b*. Pediatr Infect Dis J. 1999 Jun;18(6):490-3.
14. Kodama S, Suenaga S et al - *Induction of specific immunoglobulin A and Th2 immune responses to P6 outer membrane protein of nontypeable Haemophilus influenzae in middle ear mucosa by intranasal immunization*. Infection and Immunity 2000; 4: 2294-2300.
15. Kyaw Mh, Lynfield R et al - *Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant streptococcus pneumoniae*. New England J. Med. 2006; 354: 1455-1463.
16. Lanzilli G, Falchetti R et al - *In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function*. Int. J. Immunopatol. Pharmacol. 2005; 18 (2): 245-254.
17. Lanzilli G, Falchetti R et al - *In vivo effects of an immunostimulating bacterial lysate on human B lymphocytes*. Int. J. Immunopatol. Pharmacol. 2006; 19 (3): 551-559.
18. Mannam P, Jones KF et al - *Mucosal vaccine made from live, recombinant Lactococcus Lactis protects mice against pharyngeal infection with Streptococcus pyogenes*. Infection and Immunity 2004; 6: 3444-3450.
19. Marchisio P, Lavagna R et al - *Efficacy of intranasal virosomal influenza vaccine in the prevention of recurrent acute otitis media in children*. Clin. Infect. Dis. 2002; 35: 168-174.
20. Midwinter KI, Hodgson D et al - *Paediatric epiglottitis: the influence of the Haemophilus influenzae b vaccine, a ten-year review in the Sheffield region*. Clin. Otolaryngol. Allied Sci. 1999; 24 (5): 447-448.
21. Nicoletti G, Nicolosi VM. - *La flora batterica delle alte vie respiratorie*. In: Le vie aeree superiori: porta d'ingresso per le manifestazioni flogistiche dell'apparato respiratorio. Ed. Pacini, Pisa 1997.
22. Paradise JL - *Etiology and management of pharyngitis and pharyngotonsillitis in children: a current review*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1992; 101, 51-57.

23. Pichichero ME - *Pathogen shifts and changing cure rates for otitis media and tonsillopharyngitis*. Clin Pediatr (Phila). 2006 Jul; 45(6): 493-502. Review.
24. Rosenfeld RM, Bluestone CD - *Otite media: evidence-based*. Ed. Italiana, 2004; 385.
25. Shet A, Kaplan E et al - *Human immunogenicity studies on group A streptococcal C5a peptidase (SCPA) as a potential vaccine against group A streptococcal infections*. Indian J. Med. Res. 2004; 119 suppl: 95-98.
26. Wright PF, Karron RA et al - *Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy*. J. Infect. Dis. 2000; 182: 1331-1342.
27. Wurtele P - *Acute epiglottitis in children: results of a large-scale anti-Haemophilus type b immunization program*. J. Otolaryngol. 1995; 24 (2): 92-97.