

Vaccini: una discussione oltre le ideologie La posizione della Rete Sostenibilità e Salute

Nella nostra società ci troviamo attualmente di fronte ad una vera battaglia sul tema delle vaccinazioni, in un contesto ideologizzato in cui sembra impossibile rimanere estranei agli schieramenti del *tutto a favore* o *tutto contro* “i vaccini” (“pro-vax” vs “no-vax”). Questo tema, che negli ultimi mesi è stato strumentalizzato anche in ambito politico, è diventato così delicato che anche chi tenta di esprimersi in maniera non ideologica o strumentale e con riferimento a prove scientifiche può purtroppo venire posizionato da una parte o dall'altra della barricata e posto sul banco degli accusati. La Rete Sostenibilità e Salute, che al suo interno raccoglie oltre 25 associazioni (composte da medici, operatori sanitari e cittadini) che si occupano di salute da molto tempo, ritiene che per affrontare un tema complesso come quello dei vaccini sia necessario uscire dalla sfera ideologica e avviare una seria riflessione collettiva a partire dalle prove scientifiche disponibili. Di seguito presentiamo alcune considerazioni generali e un primo caso di concreta esemplificazione.

1. Da un punto di vista scientifico si dovrebbe evitare di proclamare verità “assolute, incontrovertibili e definitive” (ciò vale anche per scienze *dure* come la fisica). Secondo una visione epistemologica è infatti considerato scientifico, a differenza degli enunciati della fede, proprio solo ciò che in linea di principio è “falsificabile” (principio di falsificazione di Popper). In questa prospettiva un serio dibattito scientifico su qualsiasi tema, incluso quello dei vaccini, non solo è lecito ma è parte del processo dialettico di costruzione e ridefinizione della conoscenza scientifica.
2. Pur con l'**ovvia adesione al concetto di “vaccinazione”**, riteniamo tuttavia che non abbia senso discutere di “vaccini”, come qualcosa da “prendere o lasciare” in blocco. Ogni vaccino ha un peculiare profilo di efficacia, effetti collaterali, costi e va dunque valutato in modo specifico. In un dibattito scientifico non si potrebbe né asserire che tutti i vaccini esistenti abbiano prove ugualmente solide di efficacia, sicurezza e favorevole rapporto rischi e costi/benefici, né tanto meno il contrario. Dovrebbe invece essere possibile esprimersi su ogni singolo vaccino e su ogni strategia vaccinale, come si fa per farmaci differenti, sia pure accomunati da meccanismi d'azione simili.
3. È assodato che molti vaccini hanno rappresentato per la salute dell'Umanità un passo avanti enorme. Sono presenti contestualmente:
 - A)** molti vaccini (tra i quali quelli obbligatori) con forti/fortissime prove di effetti positivi a livello individuale e/o di comunità di gran lunga superiori ai possibili effetti negativi e con profilo di costo-efficacia molto favorevole
 - B)** alcuni vaccini, o alcune strategie di implementazione, con importanti segnali di inappropriata se proposti a tutta la popolazione o in alcuni gruppi.Ci limiteremo a un solo esempio concreto (**Scheda con allegati su vaccino antimeningococco B**), perché vorremmo che in questa fase il **dibattito scientifico** potesse svolgersi in contesti scientifici appropriati, senza censure né sanzioni. Ciò eviterebbe sia strumentalizzazioni mediatiche che stanno compromettendo un suo

civile svolgimento, sia di diffondere senza necessità nella popolazione dubbi che in sede scientifica possono trovare risposte esaurienti e, auspichiamo, consensuali.

C) anche vaccini collocabili in specifiche “aree grigie” meritevoli di ulteriori indagini, in cui le prove scientifiche a disposizione non permettono di raggiungere conclusioni solide.

Nei casi rientranti nel punto **A** riteniamo fondamentale promuovere la vaccinazione, in quelli del gruppo **B** chiediamo di poter ridiscutere **con argomentazioni scientifiche** le strategie d’offerta del Piano Nazionale Vaccini/PNV. Anche nei casi di rilevante incertezza (gruppo **C**), pensiamo andrebbe fatta salva la possibilità di ciascuno di accedere alle relative vaccinazioni, a condizioni controllate dalla Sanità pubblica, come messo in atto con merito da più Regioni. Purché sia assicurato a chi chiede di effettuarle un **consenso davvero informato**, sui gradi di incertezza e sulla reale entità non solo dei benefici attesi, ma anche delle reazioni avverse rilevate negli studi registrativi randomizzati controllati e dalla farmacovigilanza attiva.

Nel nostro ordinamento il consenso informato a qualunque trattamento sanitario è il fondamento della liceità dell’attività sanitaria, e rappresenta un “valore finale” (valore in sé, di rango sovraordinato) indipendente dall’esito stesso dell’atto sanitario.

Vorremmo anche portare all’attenzione scientifica alcune “aree grigie” cruciali per la salute e la sicurezza della comunità e per la sostenibilità del nostro SSN, che meriterebbero di essere chiarite attraverso ricerche realizzate con supporto istituzionale, indipendenti da sponsor commerciali e con ricercatori senza conflitti di interesse.

4. In un’ottica sistemica e di medicina centrata sulla persona non è opportuno riferirsi solo alla popolazione generale, ma è necessario ragionare su specifici gruppi di popolazione. Vi sono, infatti, alcuni vaccini che hanno mostrato in studi randomizzati su esiti clinici *maggiori* prove convincenti di appropriatezza per alcuni gruppi di persone (es. il vaccino antinfluenzale negli anziani cardiopatici), o che potrebbero essere inappropriati in alcuni specifici gruppi (es. donne nel primo trimestre di gravidanza).

In relazione a quanto sopra, la Rete Sostenibilità e Salute ritiene urgente:

avviare un serio dibattito all’interno della comunità scientifica sul tema dei vaccini, che consenta di superare contrapposizioni ideologiche e di presentare alla popolazione informazioni complete basate sulle migliori prove disponibili. Per ristabilire una relazione di fiducia tra comunità scientifica e cittadini è anche necessario che le informazioni fornite siano indipendenti da interessi commerciali.

Siamo convinti che si possa promuovere la salute, così come un’offerta vaccinale con altissima adesione, solo se la cittadinanza sarà informata in modo credibile e adeguato, e sarà attiva e consapevole.

In coerenza, riteniamo opportuno che il “board” per una legge nazionale intesa a rendere obbligatorie le vaccinazioni per iscriversi a scuola, attivato dall’Onorevole Gelli (http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=49983) con le maggiori Società scientifiche che si occupano di vaccini e il Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità, includa anche esperti indipendenti dalle Società scientifiche, liberi da potenziali conflitti di interesse, per affrontare nel contesto appropriato alcuni temi scientifici controversi.

Un’accelerazione su una legge nazionale che estenda l’obbligo a tutte le vaccinazioni incluse nel Piano Nazionale Vaccini (PNV) sarebbe una forzatura se soffoca il confronto scientifico e gli indispensabili contributi che ne possono derivare. Ad eccezione della profilassi antimorbillo, per cui ha basi scientifiche puntare al 95% della copertura, per altri vaccini non si vedono al momento condizioni di emergenza o urgenza tali da giustificare

l'adozione di provvedimenti coercitivi. La copertura necessaria è infatti inferiore al 95% per altri vaccini (salvo ovviamente per l'antitetanica), come si può verificare da documenti dell'Istituto Superiore di Sanità – Allegato.

Come RSS è stato avviato un gruppo di lavoro interdisciplinare per confrontarci in merito a importanti punti controversi, su cui non va impedito il dibattito della comunità scientifica. Ne esemplifichiamo alcuni:

1) vaccini o aspetti connessi a singole vaccinazioni che si trovano tuttora nella sopracitata "zona grigia", meritevoli di ulteriore ricerca prima di considerare di renderli vincolanti

2) iniziative per migliorare il sistema di sorveglianza post marketing per i vaccini e per i farmaci in generale

3) durata dell'immunità. Non tutti i vaccini proteggono "a vita", per non pochi la protezione è solo di pochi anni

come ammette il PNV, che chiede ad es.:

- una rivaccinazione annuale antinfluenzale per tutti dai 50 anni

- richiami ravvicinati fino a 18 anni per vaccini anti difterite, tetano, pertosse e poliomielite, poi rivaccinazioni decennali universali per le prime tre.

- o come il documento congiunto SIF, SItI, SIP, FIMMG, FIMP, che auspica già una rivaccinazione antipertosse ogni cinque anni per gli operatori sanitari a contatto con il neonato, perché "dati recenti indicano che alcuni soggetti possono essere ritornati allo stato di suscettibilità dopo alcuni anni".

Ciò implica che alcune strategie di implementazione andrebbero ripensate in un'ottica di lungo periodo, per evitare che per alcune malattie si sposti solo l'età di trasmissione, con rischi potenzialmente più seri per anziani e malati cronici.

4) collocare i vaccini nel più ampio contesto delle politiche di prevenzione. Dato che le malattie infettive si manifestano per l'interazione tra un agente infettante, un ospite (e le sue difese) e un ambiente, la prevenzione dovrebbe intervenire sulle tre componenti. In quest'ottica bisognerebbe darsi delle priorità sia tra le vaccinazioni, sia nell'insieme degli interventi preventivi: non si possono usare "tutti i vaccini disponibili" e trascurare ad es. gli interventi sugli stili di vita con grande e documentata efficacia nel ridurre sia morbosità e mortalità per malattie infettive, sia malattie croniche e mortalità generale.

5) Non ci risultano prove che la coercizione ottenga risultati migliori di altre misure di informazione credibile e ricerca del consenso e responsabilizzazione sociale. Una revisione sistematica (*Ames HMR et al. Cochrane review 2017 <http://bit.ly/2q6klcq>*) conclude che i genitori vogliono informazioni bilanciate su benefici e rischi, imparziali, chiare e specifiche per specifiche esigenze informative (gli esitanti desiderano più informazione).

Prima di generalizzare ed estendere misure obbligatorie, sarebbe opportuno valutare i risultati comparativi tra Regioni che hanno o no vincolato la frequenza scolastica all'esecuzione di vaccinazioni.

Bologna, 13 Maggio 2017

Rete Sostenibilità e Salute

Scheda esemplificativa: la vaccinazione antimeningococco B

- **Malattie invasive da meningococco** (ISS - dati sorveglianza malattie batteriche invasive al 16 novembre 2016 <http://bit.ly/2qvHRij>)

2011: 152 casi (incidenza 0,25 x 100.000), di cui 76 da men. B*

2012: 138 “ (“ 0,23 x 100.000), “ “ 55 da men. B

2013: 172 “ (“ 0,29 x 100.000), “ “ 56 da men. B

2014: 164 “ (“ 0,27 x 100.000), “ “ 55 da men. B

2015: 196 “ (“ 0,32 x 100.000, “ “ 49 da men. B (incid. stabile, salvo Toscana per MenC)

2016: 175 “ (“ 0,38 x 100.000), “ “ 67 da men. B

* NB: si tratta dei casi tipizzati, ma ogni anno il 30%~ dei casi non è tipizzato.

- **Non risulta alcuna epidemia** di malattie invasive da meningococco, in particolare dal B.

È stato il sierogruppo più frequente sino al 2014: 48% dei casi tipizzati; poi ha prevalso il C.

	n° decessi/n° casi a esito noto	n° decessi da MenB	n° decessi da MenC
2006	19/130	9	6
2007	22/140	11	9
2008	20/112	7	8
2009	14/112	8	3
2010	10/100	3	3
2011	11/115	5	3
2012	24/98	11	11
2013	17/121	9	4
2014	23/118	6	10
2015	18/113	3	13
2016	22/148	2	14

(Fonte: Sorveglianza MIB, coordinata da ISS)

- **L'unica “epidemia” è mediatica**

Da oltre un anno non passa giorno che i media non diano notizia con clamore di un caso di meningite, spesso neppure meningococcica. Da mesi le autorità sanitarie ripetono che non c'è un'epidemia in atto, ma concludono sempre con l'invito a vaccinarsi.

- **Piano Nazionale Vaccini/PNV 2016-18**

Prevede tra l'altro l'offerta gratuita del vaccino antiMenB ai nuovi nati, ma strati crescenti di popolazione allarmata non rientranti nell'offerta PNV chiedono comunque la vaccinazione.

Ci sono regioni che organizzano un'offerta a prezzo di costo (acquisto vaccino da SSR + prestazione a tariffa calmierata), e in generale l'iniziativa è lodevole. Manca però un'informazione esauriente e comparativa sull'entità (quantitativamente minima) del rischio reale rispetto a quello che i media fanno percepire, nonché sul bilancio rischi/benefici di un vaccino tuttora sottoposto a “monitoraggio addizionale”, di cui, tra l'altro, non è ben chiarita l'efficacia pratica protettiva, la durata della protezione (molti danno per scontato che sia “per sempre”, ma il documento delle

Società Scientifiche <http://bit.ly/2pWqTWx>, pag. 41, a proposito del vaccino MenC dice altro), il potenziale di *eradicazione* del MenB (inverosimile)

• **Reazioni avverse al vaccino**

Si rimanda al **Rapporto IstiSan 15/12** <http://bit.ly/2p0ZXct> (in particolare punto 2.2.2. Sicurezza, pag. 16-18, che si allegano anche con evidenziazioni - All. 1).

Il documento riporta i risultati su neonati, bambini e adolescenti dei quattro studi clinici randomizzati (RCT) valutati per la registrazione, con ~5.600 vaccinati contro MenB. Non sempre sono riportati i dati relativi agli eventi avversi rilevati, ma solo quelli su eventi giudicati dai ricercatori "imputabili al vaccino". Secondo l'IstiSan questa procedura è *discutibile*, perché la "randomizzazione dovrebbe assicurare la migliore confrontabilità tra i gruppi in studio, il miglior controllo dei fattori di confondimento e, dunque, la possibilità di definire la causalità tra trattamento ed effetti osservati, sia per gli effetti positivi (efficacia) sia per quelli negativi (rischio)".

Anche così la mole e severità di effetti avversi (ad es.: 3 sindromi di Kawasaki, più 1 giudicata "non correlata", che se non diagnosticate e trattate correttamente possono dare gravi complicanze cardiache; 8 crisi convulsive; 1 meningite asettica; 1 cecità; 2 artriti giovanili; reazioni locali "gravi" nel 12-29% dei vaccinati...) riportati sulle poche migliaia di vaccinati sono allarmanti, se il numero si proietta sui molti milioni di italiani aventi diritto al vaccino, o che comunque lo richiedono a pagamento.

Ci sarebbe da chiedersi se tutti i medici che vaccinano abbiano letto questo Rapporto, e se i genitori che fanno vaccinare contro MenB ricevano anche queste informazioni. Non è chiaro quanti, completamente informati, vorrebbero ancora vaccinare i figli o fare questo vaccino a pagamento perché oggi non rientrano nel PNV.

Alla luce dell'esempio formulato, sembra utile una pausa di riflessione e confronto scientifico in sedi opportune, prima di pensare a rendere obbligatorio l'intero PNV, che contiene anche altre *novità* su cui chiediamo si possa discutere.

• **La farmacovigilanza in atto è sufficiente?**

In genere no. Infatti solo una farmacovigilanza **attiva** e **accurata** come nei RCT consente di quantificare correttamente le reazioni avverse. Quella **passiva** lasciata alle segnalazioni spontanee sottostima molto in modo sistematico queste reazioni (es. *Cocchio S et al. Human Vaccines & Immunotherap 2016;12:651-4*). Si pensi anche alla Regione Veneto, che si è dotata di un più evoluto sistema di segnalazione di eventi avversi, con 25-28 volte più segnalazioni della media delle altre Regioni (<http://bit.ly/2rf7V1Z> pag. 21).

Restando all'esempio del vaccino antiMenB, dopo che in Italia si è effettuato un numero di vaccinazioni sul campo enormemente superiore a quello dei quattro RCT citati nel Rapporto IstiSan, sembra evidente una sottovalutazione pubblica delle reazioni al vaccino.

Potrebbero invece essere state sovrastimate le reazioni avverse nei quattro RCT? È improbabile, dato che sono stati realizzati da ricercatori in relazioni finanziarie con il produttore del vaccino o da suoi dipendenti (sintesi dei conflitti di interesse dichiarati in All. 2), condizione associata in modo sistematico nella letteratura biomedica a minor enfasi su svantaggi del prodotto dello sponsor (es: *Bero L. PLoS Med 2007;4:e184*. - *Yank V et al. BMJ 2007; 335:1202*. - *Stelfox HT. N Engl J Med. 1998;338:101*. - *Kjaergard LL. BMJ. 2002;325:249*. - *Lexchin J. Systematic review. BMJ 2003;326:1167*. - *Bekelman JE. Systematic review. JAMA. 2003;289:454* - *Bhandari M. CMAJ. 2004; 170:477* - *Di Pietrantonj C. Review of systematic reviews. Epidemiol Prev 2005; 29:85*. - *Ridker PM. JAMA. 2006;295:2270*. - *Jorgensen A. Cochrane systematic review.*

BMJ 2006;333:782. - Lathyrus DN. Eur J Clin Invest 2010;40:172. - Lundh A. Cochrane Systematic Review 2012, Issue 12. Art. No:MR000033. - Stamatakis E.. Eur J Clin Invest 2013; 43:469). In coerenza con questo ricorrente “errore sistematico”, in molti casi i ricercatori non hanno dettagliato gli effetti avversi registrati, dichiarandoli in modo discutibile (anche secondo IstiSan) “non correlati” al vaccino.

- **La protezione dura una vita?**

No, come si è sospettato anche per il vaccino antimeningococco C, dato che in Toscana si sono avuti 11 casi tra i correttamente vaccinati (+ 2 casi tra vaccinati da un tempo insufficiente) e, tra questi, 6 si sono ammalati da 9 mesi a 2 anni dopo la vaccinazione, gli altri 5 dopo almeno 5 anni dalla vaccinazione. C'è stato anche 1 decesso tra i vaccinati (fonte ISS).

Una spiegazione di questa evenienza relativa a vaccini anti-meningococco C e ACYW135 coniugati la fornisce a pag. 43 l'opuscolo delle Società scientifiche <http://bit.ly/2p9xFI9>: “è ormai dimostrato che la memoria immunologica indotta dal vaccino coniugato ricevuto nell'infanzia non è sufficiente ad eliminare il rischio di malattia invasiva nell'adolescenza (ndr: la sottolineatura è nostra), in quanto la risposta delle cellule B della memoria richiede almeno 5-7 giorni per attivarsi in maniera completa, troppi per essere efficace contro la rapida invasività di ceppi virulenti di meningococco non bloccati da un titolo anticorpale che potrebbe essere disceso al di sotto del livello minimo protettivo”.

È chiaro che la speranza di conservare livelli anticorpali protettivi “sempre pronti” (non dunque ottenuti con riattivazione della *memoria immunitaria*) postula la necessità di rivaccinazioni ripetute.

- **Il rapporto costo-opportunità è accettabile?**

Se le risorse disponibili per i bisogni della comunità hanno un “perimetro” fisso, è chiaro che quando quelle destinate a un intervento aumentano si riduce in parallelo la disponibilità (finanziaria, di personale, di tempo degli operatori...) per gli altri interventi da destinare ai cittadini-assistiti. Dunque per ogni intervento aggiuntivo andrebbero sempre calcolati i risultati *netti* (cioè i *benefici* attesi al netto degli specifici effetti avversi, nonché sottratti i possibili *malefici* per perdite di costo-opportunità in altre aree del Sistema Sanitario).

AmMESSO che i benefici della vaccinazione di tutti i bambini, degli adolescenti (e di altri ampi sottogruppi) contro il meningococco B comportino benefici che superano gli effetti avversi a livello di popolazione, è molto discutibile che sia un investimento ragionevole rispetto a usi alternativi dello stesso ammontare di risorse per interventi sanitari sottoutilizzati, di provata efficacia e alto rendimento.

- **Oltre alle vaccinazioni, ci sono misure aggiuntive efficaci per proteggersi da malattie infettive mortali?**

Certamente sì. Alla loro illustrazione è dedicato l'All. 3.



RAPPORTI ISTISAN 15|12

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Vaccinazione anti-meningococco B: dati ed evidenze disponibili per l'introduzione in nuovi nati e adolescenti

M.C. Rota, A. Bella, F. D'Angelo,
M. Fabiani, C. Giambi, E. Lacorte, M. Maggini,
R. Raschetti, C. Rizzo, S. Declich



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

stata fatta una ricerca bibliografica sulla banca dati PubMed che ha consentito di trovare 6 lavori scientifici pubblicati. Successivamente, è stata interrogata la banca dati PubMed attraverso la stringa “(meningococcal serogroup B vaccine) OR (4CMenB)” relativamente al periodo 2009-2014. Sono risultate 62 citazioni bibliografiche (che includevano i 6 lavori precedentemente identificati). Sono state inoltre identificate 4 revisioni pubblicate nel periodo 2013-2014. Da un controllo delle citazioni bibliografiche di queste revisioni, sono risultati complessivamente pubblicati 12 lavori scientifici pertinenti. Cinque articoli riguardavano i bambini, 1 gli adolescenti, 2 gli adulti, e 4 erano relativi alla persistenza della risposta anticorpale. Nell’analisi successiva non sono stati presi in considerazione gli studi riguardanti gli adulti. Per quanto riguarda i bambini sono stati analizzati i 3 studi che sono stati alla base del processo di registrazione e che sono documentati nella scheda tecnica (RCP), i due lavori non considerati riguardavano studi pilota, di bassa numerosità pubblicati nel 2010.

Di seguito vengono riportati i risultati relativi ai neonati, bambini e adolescenti dei trial clinici di fase II e III. Gli studi relativi alla persistenza della risposta anticorpale sono discussi nel paragrafo 3.3

Il primo trial (V72P12) (11) è uno studio *open-label* di fase IIb condotto in Belgio, Regno Unito, Repubblica Ceca, Germania, Italia e Spagna su 1885 bambini con età inferiore a 1 anno. Nel trial sono state confrontate tre diverse schedule vaccinali con un gruppo di controllo che riceveva le vaccinazioni di routine (difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio inattivato, influenza B, PC7v). La risposta anticorpale è stata misurata prima della prima dose e 30 giorni dopo la terza dose. I dati sulle reazioni avverse sono stati registrati dai genitori per 7 giorni dopo ogni dose, con un follow-up a sei mesi per i bambini trattati e a dieci mesi per il gruppo di controllo. I quattro bracci del trial sono riportati in Figura 6.

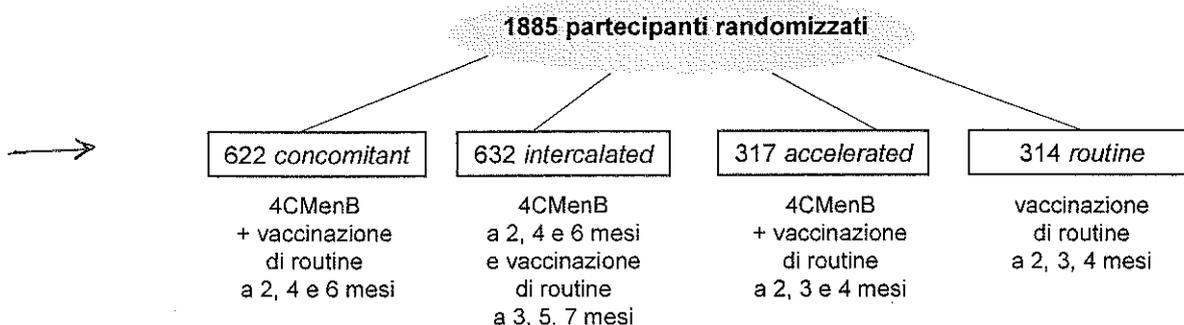


Figura 6. Schema del trial V72P12

Il secondo trial (V72P13/ V72P13E1) (12) è uno studio di fase III condotto in 70 centri clinici in Finlandia, Repubblica Ceca, Austria, Germania e Italia su 3630 bambini con età inferiore/uguale a 1 anno. Sono stati confrontati bambini trattati con 4CMenB a 2, 4 e 6 mesi insieme alla vaccinazione di routine (difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio inattivato, influenza B, PC7v), o vaccinazione di routine insieme alla vaccinazione antimeningococco C, con bambini che ricevevano soltanto le vaccinazioni di routine (Figura 7). Lo studio, con un disegno abbastanza complesso, era composto da due fasi: una fase primaria, con due sottogruppi, e una fase booster. La fase primaria comprendeva due studi: *immunogenicity* – studio randomizzato open-label condotto su 2627 bambini con l’obiettivo primario di valutare l’immunogenicità; *safety* – studio in singolo cieco per una valutazione della sicurezza condotto su 1003 bambini.

Tabella 2. Bambini con età ≤6 mesi (n. e %, IC 95%) con risposte anticorpali battericide sieriche 1 mese dopo la terza dose di vaccino e GMT (IC 95%) per antigene in tre diversi studi

Antigene	Sieropositivi*			hSBA	
	n.	%	IC 95%	GMT	IC 95%
fHbp					
Gossger, 2012	273	99	97-100	82	75-91
Vesikari, 2013	1149	100	99-100	91	87-95
Prymula, 2014	170	100	98-100	101	90-113
NadA					
Gossger, 2012	275	100	99-100	325	292-362
Vesikari, 2013	1152	100	99-100	635	606-665
Prymula, 2014	165	99	97-100	396	348-450
PorA P1.4					
Gossger, 2012	274	81	76-86	11	9,14-12
Vesikari, 2013	1152	84	82-86	14	13-15
Prymula, 2014	171	78	71-84	10	8,59-12
NHBA					
Gossger, 2012	112	37	28-46	3,24	2,49-4,21
Vesikari, 2013	100	84	75-91	16	13-21
Prymula, 2014	35	43	26-61	3,29	1,85-5,83

* % di soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:5.

La quasi totalità (99-100%) degli adolescenti (11-17 anni) trattati è sieropositiva a sei mesi dalla seconda dose di vaccino, e la terza dose non conferisce alcuna immunogenicità aggiuntiva. Sebbene ci siano prove a sostegno dell'immunogenicità degli antigeni contenuti nel 4CMenB, bisogna ricordare che i ceppi testati sono soltanto una frazione di tutti quelli che possono causare una malattia invasiva e che sono stati selezionati per la loro adeguatezza al test SBA. Differenti ceppi di meningococco possono, infatti, comportarsi diversamente al test.

2.2.2. Sicurezza

In tutti gli studi considerati gli eventi avversi sono stati analizzati attraverso un processo di imputabilità basato, a giudizio degli investigatori, sulla relazione temporale e la plausibilità biologica (11). Non sempre sono disponibili, quindi, tutti i dati relativi agli eventi rilevati ma soltanto quelli relativi agli eventi giudicati imputabili al vaccino. Questa procedura, sebbene spesso utilizzata negli studi clinici, è discutibile dal momento che la procedura di randomizzazione dovrebbe assicurare la migliore confrontabilità tra i gruppi in studio, il miglior controllo dei fattori di confondimento e, di conseguenza, la possibilità di definire la relazione di causalità tra trattamento ed effetti osservati sia per gli effetti positivi (efficacia) sia per quelli negativi (rischio).

Nei vari studi che sono stati condotti, la reazione avversa più rilevante è stata la febbre (15, 16). Come riportato nella scheda tecnica, nei bambini vaccinati a 2, 4 e 6 mesi di età, la febbre è stata riportata dal 69%-79% dei vaccinati con 4CMenB insieme ai vaccini di routine rispetto al 44%-59% nei gruppi che avevano ricevuto solo vaccini di routine.

Nello studio di Gossger (11) l'incidenza di febbre (≥ 38°C) nei quattro bracci era la seguente:

- Concomitant: 80%
- Intercalated: 71%
- Accelerated: 76%
- Routine: 51%.

Episodi di febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ sono riportati nel 15-17% dei gruppi *Concomitant e Accelerated* rispetto al 12% del gruppo *Intercalated* e 6% nel gruppo con vaccinazione di routine. Sei bambini sono stati ricoverati in ospedale a causa della febbre successiva alla vaccinazione con 4CMenB. Un indolenzimento grave in sede di iniezione, con gonfiore e indurimento, è stato riportato nel 12% dei bambini del gruppo *Concomitant* e nel 16% di quello *Accelerated*, e nell'1-3% dopo le vaccinazioni di routine.

Le reazioni avverse gravi considerate potenzialmente correlate alla vaccinazione sono state:

- 4 crisi convulsive (1 febbrile);
- 1 caso di sindrome di Kawasaki;
- 1 meningite asettica;
- 1 perdita transitoria di udito;
- 1 apnea transitoria;
- 1 sinovite transitoria dell'anca;
- 1 distrofia retinica;
- 1 ipotonia-iporesponsività.

Nello studio di Prymula (13) l'incidenza di febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ è stata 70% nel gruppo 4CMenB, 39% nel gruppo 4CMenB+paracetamolo e 27% nel gruppo trattato con MenC. Complessivamente, nei tre gruppi, sono state riportate 42 reazioni avverse gravi che non sono state descritte nel lavoro dato che nessuna è stata giudicata potenzialmente correlata alle vaccinazioni.

Nello studio di Vesikari (12) le reazioni avverse sono state analizzate considerando il pool dei partecipanti alla fase open-label e a quella a singolo cieco. Episodi di febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ sono stati riportati nel 65% dei bambini trattati con 4CMenB + routine rispetto al 32% nei trattati con vaccini di routine. Per 29 bambini (1,2%) trattati con 4CMenB + routine la temperatura era $\geq 40^{\circ}\text{C}$. Il 93% dei bambini del gruppo 4CMenB + routine è stato trattato con antipiretici rispetto al 66%-71% dei gruppi di controllo.

La reazione locale più frequente è stata rappresentata da gonfiore e indurimento in sede di iniezione nell'87% dei bambini trattati con 4CMenB + routine; il 29% dei casi è stato descritto come grave (pianto quando la gamba viene spostata). Nei gruppi di controllo la frequenza è più bassa, 59%-68%, ed è più bassa anche la frequenza (8%) degli eventi gravi. Le reazioni avverse gravi considerate potenzialmente correlate alla vaccinazione sono state:

- 4 crisi convulsive di cui 2 febbrili (altri quattro casi sono stati giudicati non correlati);
- 2 casi di sindrome di Kawasaki (un altro caso giudicato non correlato);
- 1 cecità e microcefalia.

Negli adolescenti (14) le reazioni avverse più frequenti sono risultate: dolore in sede di iniezione (86%), dolore forte (17%), malèssere (51%), cefalea (42%). Episodi di febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ sono stati riportati nel 4% dei ragazzi trattati con 4CMenB rispetto al 2% nei trattati con placebo. Due casi di artrite giovanile sono stati considerati potenzialmente correlati alla vaccinazione con 4CMenB.

Durante il trial sono state segnalate altre reazioni avverse gravi, considerate non correlate alla vaccinazione, che comprendevano: 2 decessi, 1 reazione vasovagale (che ha portato all'uscita dallo studio), 4 casi di appendicite, 1 infezione da *Shigella*, 1 meningite da pneumococco, 1 crisi asmatica, 1 caso di orticaria, 1 intossicazione da farmaco.

SU UN TOTALE DI ~ 5'600 VACCINATI CON MEN B NEI 4 TRIAL

2.2.3. Monitoraggio addizionale

Il nuovo vaccino 4CMenB è sottoposto a monitoraggio addizionale. L'Unione Europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno sfretto e

specifico monitoraggio da parte delle aziende produttrici e delle agenzie regolatorie, si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1° gennaio 2011;
- medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati;
- prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati);
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

Tutti questi medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato ▼, incluso nei fogli illustrativi e negli RCP, insieme ad una dicitura standard, per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco è soggetto a monitoraggio addizionale. Il monitoraggio addizionale è richiesto per un periodo di cinque anni.

In generale questo permette di stimolare la partecipazione di pazienti e operatori sanitari nella segnalazione di sospette reazioni avverse al fine di garantire che i benefici di tali medicinali siano sempre superiori ai loro rischi e per poter intraprendere adeguate azioni regolatorie, quando necessario. Nel caso del vaccino 4CMenB questa attività ha lo scopo di approfondire le conoscenze relative al profilo beneficio-rischio del vaccino in una popolazione più ampia rispetto ai circa 7.500 bambini, adolescenti e adulti trattati nelle fasi pre-registrative.

2.3. Persistenza della risposta immunitaria

Per valutare la persistenza della risposta immunitaria indotta dal vaccino 4CMenB sono stati consultati quattro articoli (17-20), reperiti attraverso la metodologia descritta nel paragrafo 3.2.

I quattro trial clinici hanno valutato:

1. la persistenza degli anticorpi battericidi hSBA in bambini di 40-44 mesi vaccinati nel primo anno di vita con una schedula 2, 4, 6, 12 mesi;
2. la persistenza degli anticorpi battericidi hSBA in bambini di 40-44 mesi vaccinati nel primo anno di vita con una schedula 6, 8, 12 mesi;
3. la persistenza degli anticorpi battericidi hSBA in bambini di 60 mesi vaccinati nel primo anno di vita con una schedula 6, 8, 12 mesi e con un booster a 40-44 mesi;
4. la persistenza degli anticorpi battericidi hSBA in adolescenti valutata 18-24 mesi dopo l'immunizzazione con 1, 2 o 3 dosi di vaccino.

Il primo lavoro (17) ha valutato la risposta immunitaria in 68 bambini di 40-44 mesi divisi in quattro gruppi che avevano ricevuto due diverse formulazioni di vaccino contro il meningococco B (4CMenB, rMenB) con due schedule diverse nel primo anno di vita. Ogni gruppo è stato confrontato con un gruppo di controllo costituito da 43 bambini, che non avevano ricevuto alcuna dose di vaccino contro il meningococco B. Di seguito sono elencati i 5 gruppi inclusi nello studio:

1. 17 bambini vaccinati con 4 dosi di 4CMenB a 2, 4, 6, 12 mesi;
2. 29 bambini vaccinati con 4 dosi di rMenB a 2, 4, 6, 12 mesi;
3. 8 bambini vaccinati con 1 dose di 4CMenB a 12 mesi;
4. 14 bambini vaccinati con 1 dose di rMenB a 12 mesi;
5. 43 bambini mai vaccinati contro il MenB.

Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules

A Randomized Controlled Trial

Nicoletta Gossger, MD

Matthew D. Snape, MD, FRCPCH

Ly-Mee Yu, MSc

Adam Finn, PhD, FRCP

Gianni Bona, MD

Susanna Esposito, MD

Nicola Principi, MD

Context In the absence of an effective vaccine, serogroup B *Neisseria meningitidis* (MenB) remains a major cause of invasive disease in early childhood in developed countries.

Objective To determine the immunogenicity and reactogenicity of a multicomponent MenB vaccine (4CMenB) and routine infant vaccines when given either concomitantly or separately.

Design, Setting, and Participants Phase 2b, multicenter, open-label, parallel-group, randomized controlled study of 1885 infants enrolled at age 2 months from August 2008 to July 2010 in Europe.

Funding/Support: This study was funded by Novartis Vaccines and Diagnostics.

Role of the Sponsor: With the lead investigators, Novartis was involved in the design of the study as well as analysis of the data, review, and comment on the manuscript. Data collection was undertaken by the study investigators. Editorial control of the manuscript was assigned to the University of Oxford. Novartis conducted the primary analysis of the data prior to review by Ms Yu. La supervisione è di una statistica indipendente: la Signora Yu.

Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials

Timo Vesikari, Susanna Esposito, Roman Prymula, Ellen Ypma, Igor Kohl, Daniela Toneatto, Peter Dull, Alan Kimura, for the EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group

Funding Novartis Vaccines and Diagnostics.

Conflicts of interest

EY, IK, DT, PD, and AK are full-time employees of Novartis Vaccines and Diagnostics. Other authors received funding for doing the study from Novartis Vaccines and Diagnostics.

Lancet 2013; 381: 825–35

A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I)

Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and
reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB

Roman Prymula^{1,2,*}, Susanna Esposito³, Gian Vincenzo Zuccotti^{4,5}, Fang Xie⁶, Daniela Toneatto⁶, Igor Kohl⁶, and Peter M Dull⁶

¹University Hospital Hradec Kralove; Hradec Kralove, Czech Republic; ²Charles University; Faculty of Medicine in Hradec Kralove; Hradec Kralove, Czech Republic; ³Pediatric Highly Intensive Care Unit; Department of Pathophysiology and Transplantation; University of Milan, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; Milan, Italy;

⁴Department of Paediatrics; University of Milan; Milan, Italy; ⁵Department of Clinical Sciences; University of Milan; Milan, Italy;

⁶Novartis Vaccines and Diagnostics; Cambridge, MA USA

Funding

The study was fully financed by Novartis Vaccine and Diagnostics. The study sponsor designed the study with the study investigators, drafted the protocol, supplied all materials, analyzed sera, collated data, and performed all statistical analyses.

Disclosure of Potential Conflicts of Interest

R.P. has received research grants and honoraria from Novartis, GSK, Pfizer, Baxter and Sanofi Pasteur. S.E. has received research grants from Crucell, GSK, and Pfizer, and honoraria for consultancy work with Novartis and GSK. G.V.Z. received study fees from Novartis. F.X., D.T., I.K., and P.D. are full-time employees of Novartis Vaccines and Diagnostics.

Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study

*María Elena Santolaya, Miguel L O’Ryan, María Teresa Valenzuela, Valeria Prado, [Rodrigo Vergara](#), [Alma Muñoz](#), Daniela Toneatto, Gabriela Graña, Huajun Wang, [Ralf Clemens](#), Peter M Dull, for the V72P10 Meningococcal B Adolescent Vaccine Study group**

Conflicts of interest

DT, GG, HW, RC, and PMD are full-time employees of Novartis Vaccines and Diagnostics. All other authors received funding from Novartis Vaccines and Diagnostics for undertaking the study.

Lancet 2012; 379: 617-24

All. 3 - Oltre alle vaccinazioni, ci sono misure aggiuntive efficaci per proteggersi da malattie infettive mortali?

Varie Regioni hanno, lodevolmente, reso disponibili vaccinazioni a prezzo di costo anche a chi non rientrerebbe nel Piano Nazionale Vaccini. È importante però informare anche di **altre efficaci misure, applicabili da chiunque** in larga misura, che **prevengono le morti da malattie infettive**. Una loro miglior conoscenza potrebbe arrivare a ridurre migliaia di morti, e dare *empowerment* e un senso di maggior controllo alla popolazione, che non si sentirebbe disarmata e impotente.

La più qualificata letteratura scientifica medica ha quantificato i benefici di fattibili **interventi comportamentali e ambientali**, che la Sanità pubblica può promuovere e supportare. Questi si associano non solo con una minor incidenza delle principali malattie cronico degenerative, ma anche con riduzione di quelle infettive e della mortalità correlata. Illustriamo vari interventi, con alcuni riferimenti bibliografici:

- Non esporre i bambini (né gli adulti) al fumo passivo: **aumenta di 3,24 volte le malattie meningococciche invasive**¹
- Evitare il fumo di tabacco: il fumo aumenta **da 2 a 3 volte la mortalità totale**^a rispetto ai non fumatori, e **aumenta di 2,3 volte la mortalità da infezioni**²
- Aumentare i consumi di cereali integrali: 200 g al dì di cereali integrali si associano a **riduzione del 30%~ della mortalità totale**, ma bastano già **50 g per ridurre del 20%~ le morti da infezioni**³
- Aumentare i consumi di frutta secca oleosa: con **~20-28 g al dì di noci, mandorle, nocciole o pistacchi** (rispetto ai pochi g attuali) **riduzione di oltre il 20% della mortalità e di 4 volte della mortalità per malattie infettive**⁴
- Allattare al seno per almeno 6 mesi **riduce malattie infettive** (e morti di **polmonite**)^{5-7,b}
- Aumentare i consumi di frutta e verdura: con 800 g al dì di frutta+verdura **riduzione del 30%~ della mortalità**; riduzione **del 10% della mortalità ogni 200 g** aggiunti⁸. La revisione non ha ancora analizzato la riduzione specifica di mortalità per malattie infettive, ritenuta però probabile dalla principale ricercatrice^c
- Ridurre i consumi di alcol (comunque entro **1-2 unità alcoliche al dì per l'uomo e 1 per la donna**)⁹
- Ridurre i consumi di carni rosse: **carne rossa fresca e lavorata** si è associata a un aumento significativo di **mortalità totale e da infezioni**¹⁰
- Aumentare l'attività fisica: (corsa) **riduzione del 40%~ della mortalità**, riduzione **anche maggiore delle morti da infezioni** (polmonite, ecc)¹¹.
NB, però: esercizi strenui tipici di atleti agonisti possono essere **controproducenti**, perché lo stress da allenamento eccessivo reduce le difese immunitarie ed espone a

infezioni. I jogger leggeri/moderati hanno mortalità molto inferiore/inferiore ai sedentari, al contrario dei jogger strenui¹²

- Far uso prudente/appropriato di antibiotici e contrastare le antibioticoresistenze (causa di 5-7.000 morti/anno in Italia, anzitutto per infezioni)¹³
- Lavare le mani spesso, strofinando bene le dita sotto acqua corrente, previene la diffusione di **tutte le infezioni respiratorie**¹⁴

All'inquinamento da PM_{2,5} si attribuiscono 4,2 milioni di morti/anno nel mondo¹⁵, in parte anche per infezioni respiratorie

Costo-efficacia delle misure descritte

Quasi tutte hanno un rapporto comparativo vantaggioso tra costi, modesti, elevata sicurezza e buona efficacia verso le malattie infettive; oltre che alta efficacia verso malattie non trasmissibili e mortalità generale.

Conclusioni. Chiunque voglia aumentare il proprio livello di protezione anche nei confronti delle infezioni può disporre di armi supplementari efficaci, spesso legate a misure semplici, a basso costo e applicabili dagli interessati.

Riferimenti bibliografici

1. Lee C-C et al. Association of secondhand smoke exposure with pediatric invasive bacterial disease and carriage: Systematic Review and Meta-analysis. PLoS Med 7:e1000374. <http://bit.ly/2pJVsa0>
2. Carter DB et al. Smoking and mortality. Beyond established causes. New Engl J Med 2015; 372:631-40. <http://bit.ly/2qIZYOX>
3. Aune D et al. Whole grain consumption and risk of CVD, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ 2016;353:i2716. <http://bit.ly/2q2HRqV>
4. Aune D et al. Nut consumption and risk of CVD, total cancer, all-cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMC Medicine 2016;14:207. <http://bit.ly/2pcHGVP>
5. AHRQ US. Evidence Report/TA n. 153, 2007 // 6. Lamberti LM et al. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Public Health 2013;13:S18 // 7. Bowatte G et al. Breastfeeding and childhood OMA: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015;104:85-95.
8. Aune D et al. Fruit and vegetable intake and the risk of CVD, total cancer and all-cause mortality—systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Intern J Epidemiol, 2017, 1-28. <http://bit.ly/2qIQZgt>
9. Rehm J et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. BMC Public Health 2009, 9:450.
10. Etemadi A et al. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: population based cohort study. BMJ 2017;357:j1957. <http://www.ara.cat/2017/05/19/bmj-j1957-full.pdf?hash=53ed7659206c4896a4fb675334a9b9db5e1653aa>
11. Chakravarty E et al. Reduced disability and mortality among aging runners. Arch Intern Med. 2008;168:1638-46. <http://bit.ly/2q2TrSG>
12. Schnohr P et al. Dose of jogging and long-term mortality. Copenhagen City Heart Study. JACC 2015; 65:411-19. <http://bit.ly/2qKTcrM>

13. Stima SIMIT su Quotidiano Sanità 8 aprile 2015.

14. Jefferson T et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: Cochrane Systematic Review. BMJ 2009;339:b3675. <http://bit.ly/2qujDVx>

15. Cohen AJ et al. Estimates and 25-year trends of the GBD attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the GBDs Study 2015. Lancet 2017; 389:1907-18. <http://www.thelancet.com/gbd>

a. Parlando di **mortalità** si farà riferimento a quella **totale**, se no è specificato *quale* mortalità.

b. Le prove sono soprattutto forti per **polmoniti**, la cui mortalità nei paesi a medio e basso reddito **nei non allattati aumenta di 15 volte** prima dei 6 mesi e di **~2 volte** dai 6 ai 23 mesi⁷. Una forte protezione da infezioni è provata anche per **otiti, altre infezioni respiratorie, gastrointestinali e ricoveri**.

c. Aune D: *“penso che troveremo relazione anche con altre cause di morte, perché la relazione tra l’**intake di frutta-verdura** e la mortalità totale è molto più forte di quella che potremmo aspettarci in base alla relazione di frutta-verdura con malattie CV e cancro”*.

Coperture necessarie per immunità di gregge

Personale dell'ISS **Note Biografiche**

Stefania Salmaso

Viale Regina Elena 299, 00161 Roma, Italia

Tel. +39-06-49904010

E-mail: stefania.salmaso@iss.it

Cittadinanza: Italiana

Anno di Nascita: 1955

Incarichi Istituzionali

Dal 2004 ad oggi Direttore del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Responsabilità scientifica e amministrativa del Centro con personale di circa 170 unità (incluso personale a tempo indeterminato, determinato ed in formazione). Il Centro conduce ricerca su vari argomenti di sanità pubblica ed è composto di 11 tra reparti e gruppi di lavoro. Il Centro fornisce anche consulenza al Ministero della Salute, alle autorità regionali e all'AIFA.

Dal 1996 al 2004 Direttore del Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive presso il LEB/CNESPS

<http://www.iss.it/chis/index.php?tipo=13&chis=&pid=618>



I vaccini come strumento di prevenzione

Stefania Salmaso

**Centro Nazionale di Epidemiologia,
Sorveglianza e Promozione della Salute
Istituto Superiore di Sanità**

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

Coperture vaccinali critiche

Morbillo	95%
Poliomielite	80-86%
Parotite	75-86%
Difterite	85%
Rosolia	83-85%
Vaiolo	80-85%
Hib	70%