SENATO DELLA REPUBBLICA

COMMISSIONE IGIENE E SANITÀ

AUDIZIONE DOTT. ALBERTO DONZELLI

29-1-2019

Dichiarazione

Già Direttore del Servizio Educazione all'Appropriatezza ed EBM dell'ex ASL di Milano, esperto in valutazioni comparative di efficacia, sicurezza e costo-efficacia di interventi sanitari.
In pensione, lavoro gratuitamente per il SSN e non ho conflitti di interesse da dichiarare.

Come membro della Fondazione *Allineare Sanità e Salute* dichiaro che la Fondazione si regge sul lavoro volontario e gratuito di Consiglio Direttivo, Comitato scientifico e autori delle pubblicazioni. E che non presenta conflitto, ma **allineamento** con gli interessi del SSN e della Salute della comunità dei cittadini.

Allineare Sanità & Salute
Fondazione

www.allinearesanitaesalute.org

Mission

fornire ai Sistemi Sanitari un supporto di ricerca, conoscenze e strategie per superare il conflitto di interessi con la Salute che coinvolge un numero crescente di attori in Sanità.

In questa audizione parlerò di:

- Bimbi immunodepressi e compagni di scuola non vaccinati. Quanto è grande il problema?
- Perché il DDL 770 non dovrebbe *obbligare* l'Italia a «ubbidire comunque» agli organismi internazionali «a prescindere» da specifiche valutazioni di merito
- Esempio della vaccinazione antinfluenzale in gravidanza, e della validità delle prove che la sostengono
- Se vi fosse tempo, parlerò anche delle prove sull'effetto gregge delle coperture vaccinali per specifici microrganismi
- altrimenti lascerò anche quelle slide in visione, come pure l'accesso a mie pubblicazioni sulle vaccinazioni, di cui comunque vorrei distribuire due pagine di sintesi

Immunodepressi con compagni di scuola non vaccinati

Il problema va posto in una prospettiva più equilibrata rispetto ad altre comuni circostanze che comportano rischi comparativi ben maggiori rispetto alle malattie prevenibili da vaccino.

La comunità, i soggetti immunodepressi e chi li assiste andrebbero educati a far fronte al problema, con misure e comportamenti attuabili da chi è motivato e informato.

Anche i medici, a partire da quelli di sanità pubblica, hanno la responsabilità di informare in modo equilibrato e di educare alle tante azioni di efficacia provata in grado di proteggere la salute, anche dalle malattie infettive e loro complicazioni, con **impegno proporzionato al potenziale delle misure** già note.

Seguirò uno schema per punti, secondo un ordine logico

1) I soggetti immunodepressi possono (anzi dovrebbero) essere vaccinati con i **vaccini non a microrganismi vivi**.

Dunque **non c'è problema per**:

difterite, **tetano**, **pertosse**, **polio**, **epatite B**, **haemophilus** influenzae di **tipo b**, nonché per vaccini non obbligatori come **antimeningococchi**, **- pneumococchi**, **- influenzale**...

Il rischio per gli immunodepressi, relativo alle malattie coperte da vaccino per cui la legge 119/2017 prevede obbligo vaccinale, si limita a:

morbillo, *parotite*, *rosolia* e *varicella* (*MPRV*)

2) Esistono però **centinaia di altri batteri e virus per cui non vi sono vaccini**, e parte di questi può causare **malattie non più lievi**, quantomeno, di parotite, rosolia e varicella infantili.

3) Maestre/i bidelle/i e dirigenti scolastici in maggioranza non sono immunizzati contro MPRV.

Molti di loro, avendo contratto le malattie naturali in genere da bambini, hanno un'immunità duratura.

Altri, soprattutto in era vaccinale, possono non aver contratto la malattia per minor circolazione dei virus, o avere un'immunità che è svanita dopo un certo numero di anni (v. i successivi punti da 6 a 10), e oggi di norma non si stanno rivaccinando, e chi si ri-vaccina non adotta in genere cadenze frequenti.

4) Medici e infermieri, compresi pediatri e infermieri pediatrici, sono in maggioranza nella situazione di cui al punto 3).

5) Genitori, nonni, familiari, amici che frequentano la casa, baby sitter e badanti sono in gran parte nella situazione di cui al punto 3).

6) In particolare per il **morbillo** la situazione della Repubblica Ceca[2] mostra che

la *copertura è pressoché totale negli ultracinquantenni* (che hanno contratto la malattia naturale, che conferisce protezioni più durature e, sino agli ultimi decenni, sono stati esposti ai rinforzi da circolazione del virus),

ma nei **18-29enni il 15,5% è scoperto** e un altro 3,4% ha protezione borderline,

mentre ***nei 30-39enni ben il 33% è del tutto scoperto***, per verosimile **declino dell'immunità vaccinale**, e un altro 5,4% ha protezione borderline.

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination – Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic

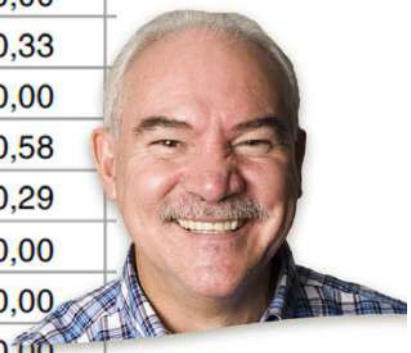
Jan Smetana[1]*, Roman Chlibek[1]*, Irena Hanovcova[1], Renata Sosovickova[1], Libuse Smetanova[2], Peter Gal[3], Petr Dite[1,4]

1 Department of Epidemiology, Faculty of Military Health Sciences, University of Defence, Hradec Kralove, Czech Republic, **2** Department of Rehabilitation, University Hospital, Hradec Kralove, Czech Republic, **3** Military Health Institute, Ceske Budejovice, Czech Republic, **4** Military Health Institute, Brno, Czech Republic

* jan.smetana@unob.cz (JS); roman.chlibek@unob.cz (RC)

Table 2. Prevalence of IgG antibodies against measles overall, by age group and by sex.

IgG		Positive		Negative		Borderline	
Age (years)	sex	n	%	n	%	n	%
Overall (18–87)	Men	769	83,86	126	13,74	22	2,40
	Women	823	82,80	147	14,79	24	2,41
	Total	1592	83,31	273	14,29	46	2,41
18–29	Men	135	78,03	30	17,34	8	4,62
	Women	179	83,64	30	14,02	5	2,34
	Total	314	81,14	60	15,50	13	3,36
30–39	Men	109	60,22	63	34,81	9	4,97
	Women	121	62,69	61	31,61	11	5,70
	Total	230	61,50	124	33,16	20	5,35
40–49	Men	119	82,64	21	14,58	4	2,78
	Women	157	74,06	48	22,64	7	3,3
	Total	276	77,53	69	19,38	11	3,09
50–59	Men	144	94,12	8	5,23	1	0,65
	Women	151	98,05	3	1,95	0	0,00
	Total	295	96,09	11	3,58	1	0,33
60–69	Men	174	97,75	4	2,25	0	0,00
	Women	168	97,67	3	1,74	1	0,58
	Total	342	97,70	7	2,00	1	0,29
≥70	Men	88	100,00	0	0,00	0	0,00
	Women	47	95,92	2	4,08	0	0,00
	Total	135	98,54	2	1,46	0	0,00



Dato che nella Repubblica Ceca i tassi di vaccinazione sono alti, non c'è motivo di pensare che l'Italia si trovi in una situazione molto diversa, e non è inverosimile che anche da noi un genitore su tre di 30-39 anni sia privo di protezione antimorbillo.

I bambini immunodepressi, inoltre, sono esposti a contatti meno intimi ma comunque quotidiani con giovani adulti senza protezione antimorbillo su **mezzi pubblici** e in **cinematografi**, **supermercati**, ecc., oltre che nelle classi, dove il **personale scolastico di età giovane adulta** ha elevata probabilità di essere suscettibile.

Per altro, **a una**

distanza mediana di 16-17 anni da ≥2 dosi di vaccino

antimorbillo, sono stati descritti casi di **nuova manifestazione di morbillo in forma attenuata**,
e alcuni di questi soggetti **hanno trasmesso** l'infezione[3]

Sarebbe la «logica» conseguenza della forzatura irrazionale
in cui parte della società sembra caduta...

7) Per la **difterite** (vaccinazione obbligatoria in Italia dal 1939), il discorso è simile al precedente:[4] in Italia quasi il **30% dei 41-50enni** e ~**34% dai 51 anni in poi era senza anticorpi** protettivi nel 1993-1995, e la situazione era descritta in peggioramento.
In Inghilterra e Galles il 70-75% risultava non protetto.

8) Per la **parotite** è probabile che il discorso sia almeno analogo, poiché l'immunità vaccinale è meno prolungata di quella antirosolia e antimorbillo, e si è calcolato che l'Odds Ratio aggiustato (aOR) di **perdita dell'immunità sia del 10% per ogni anno dopo la seconda dose**.[5]

Dunque in teoria, per una malattia non inclusa in programmi internazionali d'eradicazione, (dunque esposta anche a frequenti casi d'importazione) si dovrebbe ricorrere a continue e improbabili rivaccinazioni generalizzate ogni 5-10 anni.

9) Per la **varicella** oggi è vaccinata solo una minoranza della popolazione destinataria in base alla L. 119/2017 e "il tasso annuo di varicella in vaccinati è aumentato in modo significativo in base al tempo dalla vaccinazione, da 1.6 casi per 1000 persone-anno entro 1 anno dopo la vaccinazione a... **58.2 casi per 1000** persone-anno **a 9 anni**".[6]

e&p INTERVENTI

Vaccinazione antivaricella: argomenti scientifici per possibili strategie diverse dalle attuali

Varicella vaccination: scientific reasons for a different strategic approach

Alberto Donzelli,[1] Vittorio Demicheli[2]

[1] Consiglio direttivo e Comitato scientifico della Fondazione "Allineare Sanità e Salute"
[2] Cochrane Collaboration – revisioni sistematiche sull'efficacia e sicurezza dei vaccini

Corrispondenza: Alberto Donzelli, adonzelli1@libero.it

BIASSUNTO

Il Parlamento italiano ha recentemente reso obbligatorie 10 vaccinazioni, tra cui quella antivaricella. Per questa vaccinazione, l'obbligo parte dalla coorte di nascita del 2017, ma è offerta gratuitamente a soggetti negativi all'anamnesi e non vaccinati in precedenza.
Il presente lavoro analizza lo stato delle conoscenze scientifiche e illustra una serie di argomenti che possono mettere in discussione l'opportunità di questa scelta. In particolare, la pericolosità della malattia è minima tra 1 e 9 anni, ma progressiva con l'età e importante negli anziani: la vaccinazione dei bambini rischia di innalzare l'età dei casi, aggravandone le conseguenze. Il programma adottato comporta anche altri effetti indesiderati e vi sono ancora ampie aree di incertezza sulla durata della protezione, sulla costo-efficacia di una vaccinazione estesa e sui suoi effetti a lungo termine, con riferimento alla riattivazione virale e all'insorgenza di Herpes zoster, che a lungo termine potrebbe risultare aumentata e anticipata.
La vaccinazione antivaricella non rientra tra gli impegni internazionali di eradicazione e poche nazioni europee (hanno finora inserito nei loro programmi di prevenzione. Una scelta razionale poteva essere mantenere solo l'offerta attiva della vaccinazione negli adolescenti con anamnesi negativa e almeno mantenere questa strategia nelle regioni che non hanno iniziato la vaccinazione di massa, valutando i risultati nel tempo.
Per finire, si elenca una serie di interventi di sanità pubblica di sicura efficacia e convenienza, con enormi margini di miglioramento, ma per i quali l'eventuale obbligatorietà non è mai stata oggetto di discussione.

Parole chiave: varicella, vaccinazione, herpes zoster, politiche vaccinali

ABSTRACT

The Italian Parliament has recently introduced 10 mandatory immunizations, including the one against varicella. For this vaccination, the obligation starts with the birth cohort of 2017, but it is offered free of charge to subjects with a negative history and not previously vaccinated.
This paper presents up-to-date evidence on this issue and illustrates a number of critical arguments that may question the opportunity of this choice. Particularly, while the disease is relatively mild in children aged between 1 and 9 years, the risk of worsening its consequences is progressive with age, becoming worst in the elderly, so the vaccination of children may increase the age of the cases. Some vaccine side effects are not trivial and the duration of protection is still uncertain, as well as the cost-effectiveness of mass vaccination and its long-term effects, referring to virus reactivation and to the incidence of Herpes zoster in the general population, which could be increased and anticipated in the long run. Varicella vaccination is not included in international eradication goals and very few European Countries have considered it as a public health priority. A different rational choice could have been to offer a selective vaccination only to adolescents with a negative history of chickenpox or at least to delay the beginning of the universal campaign in the Italian regions that had not started the mass vaccination yet, evaluating the results over time.
Lastly, this paper lists a number of preventive interventions of proven effectiveness and cost-effectiveness, with extraordinary margins of improvement, whose mandatory introduction in the population have never been considered, even as a matter of debate.

Keywords: chickenpox, varicella, vaccination, herpes zoster, vaccination policies

www.epiprev.it 65

Anche in questo caso, a prescindere dai problemi intergenerazionali legati alla ben diversa gravità di una varicella contratta in età adulta/anziana e alla possibile anticipazione/maggior diffusione dell'herpes zoster nelle comunità ampiamente vaccinate contro la varicella,[7] possono valere le considerazioni fatte alla fine del punto 8).

Metanalisi cambio incidenza ricoveri varicella e HZ dopo vaccinazione (casi/100.000)

Tempo da implem. vacc. antivaricella	Cambio incid. **varic**. aggiustato per età	Cambio incid. **zoster** aggiustato per età	Cambio incid. **zoster da 10 a 49 anni**
1 anno	- 0,91	+ 0,06	+ 0,25
2 anni	-1,20 *	+ 0,14	+ 0,54
3 anni	-1,48 *	+ 0,26	+ 0,82 *
4 anni	-1,77 *	+ 0,36	+ 1,11 *
5 anni	-2,04 *	+ 0,44	+ 1,40 *
6 anni	-2,21 *	**+ 0,89** p=0,05 *	+ 1,69 *
7 anni	-2,48 *	**+ 1,00** p=0,052	**+ 1,97** *
8 anni	-2,74 *	**+ 1,11** p=0,06	**+ 2,26** *

* = differenza statisticam. signif. verso valori di base (al netto di trend in aumento!)

Fonte: *Harder T, Siedler A. Systematic review and meta-analysis of chickenpox vaccination and risk of herpes zoster... Clin Infect Dis 2018*

Più passano anni da vaccinaz., più aumentano ricoveri HZ in comunità

10) Quanto alla **pertosse**, il vaccino protegge dalla gravità della malattia, ma non consente l'effetto gregge, non evitando lo stato di portatore né la possibile trasmissione infettiva,[8] che potrebbe per paradosso verificarsi in modo più insidioso, poiché il vaccinato può essere asintomatico, o con sintomi atipici, e non suscita preoccupazioni/precauzioni nelle persone che avvicina, non è sottoposto a isolamento, e spesso neppure diagnosticato come portatore.

Famiglia e amici attorno al neonato

Prova ne sia uno studio prospettico internazionale[9] che ha chiarito le fonti d'infezione in bambini <6 mesi: nel 55% dei casi genitori, nel 16% fratelli, 10% zii, 10% amici/cugini, 6% nonni, 2% baby-sitter.

Anche in uno studio italiano in ospedali romani i genitori risultano la fonte di infezione nel 56% dei bimbi ricoverati.[10]

Anche con 100% di vaccinazioni antipertosse, non si avrebbe effetto gregge

Questa conclusione era già stata anticipate da Fine in 1993: *"Because of herd immunity estimates for pertussis are higher than most estimates…, and because there is evidence of declined protection from the vaccine, now* ***it is not possible to eradicate pertussis only with childhood vaccination***".[65]

E ribadita dal Prof. Cassone, ex Direttore Dipartimento Malattie Infettive ISS (**Quotidiano Sanità 18 Maggio 2017**)

11) Per l'**influenza**, nonostante la pressione della sanità e dei media per la rivaccinazione annuale, le coperture vaccinali nella popolazione generale dal 2010 hanno oscillato tra il 17,8 e il 13,6% (Istat, 2017), e le proporzioni di medici vaccinati non sembrano certo maggiori.

Per altro, nei trial randomizzati, alle cui prove sarebbe corretto attenersi prima di attivare interventi generalizzati di sanità pubblica, la vaccinazione dei sanitari ad oggi non ha confermato prove di efficacia sugli assistiti neppure tra il personale delle lungodegenze per anziani.[11,12]

INFOFARMA 4 DICEMBRE 2017

Forum Clinico

OBBLIGO DI VACCINAZIONE PER I SANITARI?

Dott. A. Donzelli

Consiglio direttivo e Comitato scientifico Fondazione Allineare Sanità e Salute

Sul n. 2/2017 di InfoFarma l'Editoriale di M. Valsecchi poneva il problema dell'obbligo vaccinale per gli operatori sanitari, concludendo, con Stuart Mill, che "il solo rispetto delle proprie condotte di cui ciascuno deve render conto alla società è quello riguardante gli altri...

La costrizione per chi non si adegua ... è giustificabile solo per la sicurezza altrui". Dato che un operatore sanitario può essere contagiato e a sua volta contagiare per forme pericolose, ha l'obbligo morale di non recare danno agli assistiti, e la struttura sanitaria ha l'obbligo ulteriore di "garantire la sicurezza degli utenti...".

Concordo sul fatto che quanto sostiene Stuart Mill, ripreso da Valsecchi, sia una condizione necessaria. Per tale motivo la vaccinazione antiinfluenzale, utile alla protezione individuale del vaccinato, ma non dei soggetti da lui assistiti, non rispetterebbe il requisito per l'obbligo.

Lo stesso dovrebbe dirsi per il vaccino antidifterico, perché si tratta di un tossoide, che protegge il contagiato dalla malattia, ma non evita il contagio, né la sua possibile trasmissione. Una discussione scientifica senza censure andrebbe fatta anche per altri vaccini previsti dal PNV: ad es. l'antipertosse riduce l'espressione e la gravità della malattia, ma non evita il contagio nel vaccinato né la possibile trasmissione del germe; potrebbe anzi addirittura favorirle inibendo i sintomi che farebbero stare il sanitario alla larga da chi potrebbe infettare.

Ritengo tuttavia il requisito posto da Mill non possa essere condizione sufficiente. Ne manca almeno un altro, che dovrebbe guidare ogni intervento di sanità pubblica: le prove di efficacia dell'intervento ai fini del risultato prefissato: non recare danno ad altri, o meglio, avere (per gli altri) un rapporto rischi-benefici, cioè un risultato netto nel tempo, chiaramente favorevole.

C'è ad oggi questa prova, ad es., per la vaccinazione antiinfluenzale? Non sembra, a giudicare dalle revisioni sistematiche Cochrane.

Per adulti (16-65 anni) in generale tale beneficio netto è discutibile, dato che secondo l'ultima revisione sul tema[1] occorrono 40 (IC 95% 26-128) o 71 (IC 95% 64-80) inoculazioni di vaccino per prevenire rispettivamente 1 sindrome influenzale o 1 influenza accertata.

Informando in modo corretto gli adulti sui termini dello scambio (oggi molti ritengono di sottituire una vaccinazione con una influenza), ciò da chiedersi quanti vorrebbero il vaccino. Per i sanitari a contatto con pazienti fragili vale ovviamente anche l'argomento di evitare possibili danni ad assistiti, ma anche in questo caso le prove non sono dirimenti.

La revisione Cochrane degli studi randomizzati controllati (RCT) con vaccinazione dei sanitari che operano in lungodegenze per anziani[2] (categoria molto vulnerabile a danni da influenza), pur mostrando una tendenza più favorevole rispetto alla precedente edizione, conclude così: "L'offerta di vaccinazione antiinfluenzale ai sanitari che assistono anziani in lungodegenze può avere effetto piccolo o nullo sull'influenza confermata in laboratorio (prove di bassa qualità).

I programmi vaccinali per questi operatori probabilmente hanno un piccolo effetto sulle infezioni del tratto respiratorio inferiore (prove di qualità moderata), ma possono avere effetto piccolo o nullo sui ricoveri ospedalieri. Non è chiaro l'effetto sulla mortalità respiratoria o totale (prove di qualità molto bassa)".

Si può osservare che l'offerta di vaccinazione ha generato tassi di copertura vaccinale nei bracci d'intervento inferiori a quanto avrebbe ottenuto un obbligo a vaccinarsi (performance bias, che riduce gli effetti rilevati).

Tuttavia possono agire in direzione opposta limiti metodologici, come il mascheramento dell'allocazione e le ascite definiti entrambi poco chiari nei pochi RCT disponibili su questi lavoratori: è documentato che questi limiti comportano un'esagerazione sistematica dei benefici dell'intervento.

21

12) Gli **immunodepressi c'erano anche prima** della L. 119/2017, quando oltretutto le coperture a 24 mesi per MPR (~85%) e per V (30,7%) nel 2015,[13] erano ben sotto la mitica soglia del 95%, per altro scientificamente fondata *solo* per il morbillo, mentre per P, R e V basta meno per avere effetto gregge.

Chi intende tutelare questi soggetti, per avere idea dell'entità del problema può riferirsi alle statistiche di mortalità per PRV negli ultimi lustri, anche nei 5-10 anni prima dell'introduzione delle vaccinazioni generalizzate MPR (nel 1999), e V (dal 2003, ma solo in 8 regioni).[13]

Negli anni **prima delle vaccinazioni** su larga scala la mortalità era minima, e quella da 0 a 4 anni era ben sotto a 1 caso per milione per la varicella, ben sotto a 0,5 casi per milione per la parotite, in pratica assente per la rosolia.[13] Non è detto, inoltre, che i pochissimi morti fossero bimbi immunodepressi, né che questi avessero contratto a scuola la malattia.

13) Non sappiamo quanti bimbi immunodepressi debbano frequentare una classe con più alunni non vaccinati.

Ma certo nelle loro famiglie non sono affatto rare le situazioni in cui *molti* di coloro che gli stanno a stretto contatto per gran parte della settimana non sono vaccinati o hanno perso la immunità anche nei confronti di MPRV.

Non sembra però che questo problema sia molto avvertito, e forse è razionale che sia così, perché è quello ***opposto*** a esser troppo enfatizzato, in modo poco razionale.

Certo il problema di un compagno di scuola non vaccinato, che ha tanto focalizzato la pubblica attenzione, è ben piccolo, anche per gli immunodepressi, se si confronta con quelli:

Esempi **comparativi** di cause di morte con ampie possibilità preventive (Italia)

Cause di morte	N. morti / anno stimati	Incidenza/100.000 ab.	Fonte
Fumo di tabacco	>81.855 (solo CV, ca. e resp. **85.000** 93.432 **96.000**	>134 ~139 ~153 ~157	Ministero della Salute 2018 OMS Global Report 2012 The Tobacco Atlas 2017 GBD 2015 (Lancet 2017)
Sedentarietà	**88.200**	~147	Rapporto IstiSan 2018
Inquinamento atmosferico	**60.000** 35.400	~98 ~58	Agenzia UE per l'Ambiente CCM + Dip. Epidemiologia Lazio
<20 g/die di noci (frutta secca guscio) vs. i 2 g al dì medi	**69.700**	~114	Rev. Sist. BMC Med 2016 (Imperial College Londra etc.)
< 500 g/dì frutta/verdura	**35.400**	~58	Rev. Sist BMJ 2017 Rev. Sist Int J Epidemiol. 2017
<90 g/dì cereali integrali **<25 g/dì di fibra alimentare**	**varie decine di migliaia**	50 (?)	Rev. Sist BMJ 2016 Rev Sist Lancet 2019 (Carb. qual...)
>20 g/dì di carne lavorata	~**21.400**	~35	EPIC e Nutrition (BMC Med 2013)
Alcol >1 unità alcol./dì (F, mentre x M altre fonti dicono >2)	~**41.000** **14.080**	~67 ~23	GBD 2016 (Lancet 2018) OMS Global Report 2018
Resistenze antibiotiche	**10.760** (2015)	>17,5	ECDC – Lancet Infect Dis 2018
Incidenti stradali	**3.380** (e 247.000 feriti, con in parte lesioni permanenti)	~5,2	Istat incidenti stradali 2018 (anno 2017)

A. Donzelli, 2018

Conclusione

Il problema degli immunodepressi che frequentano la scuola in cui accede anche una minoranza di alunni non vaccinati va ridimensionato secondo razionalità.

Queste sono informazioni chiare, e ci danno anche nuovi strumenti per agire!

Se le precauzioni che è bene adottare per gli immunodepressi si focalizzano sulle sole malattie prevenibili da vaccini, che sono solo piccola parte dei rischi infettivi complessivi (v. punto 2), si possono creare false sicurezze e aspettative. Ciò per paradosso si potrebbe risolvere in più rischi per gli immunodepressi.

Influenza Vaccinations for All Pregnant Women? Better Evidence Is Needed

Alberto Donzelli

antinfluenzale?

antipertosse??

antiemofilo influenzae b?

Vaccinazioni in gravidanza. dove sarebbero le prove?

(15-10-2018)

Alberto Donzelli - Consiglio direttivo e Comitato scientifico della Fondazione *Allineare Sanità e Salute*

Allineare Sanità & Salute Fondazione

Per l'OMS le donne gravide sono un gruppo prioritario cui effettuare la vaccinazione antinfluenzale (nel decennio 2009-2018 in Italia un totale di **58 casi gravi** e **9 morti** nelle gravide, cioè **1,7%** e l'**1%~ del totale dei casi gravi e delle morti da influenza**, rispettivamente, **in 10 anni**), ma le prove di efficacia e sicurezza nelle gravide derivano da studi osservazionali, notoriamente soggetti a confondimento per ***bias di indicazione*** e ***bias del vaccinato sano***.

Quest'ultimo bias porta a una sopravvalutazione di efficacia e sicurezza del vaccino ed è verosimile che ciò accada per le donne in gravidanza.

Infatti, le donne con più alto grado di istruzione, che adottano comportamenti più salutari/più attente alla propria salute e che ricercano un'assistenza medica migliore possono aderire di più alle vaccinazioni raccomandate da medici, società scientifiche e autorità sanitarie.

Pertanto, è fondamentale ottenere informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza dei vaccini derivanti da **studi che eliminano questi bias**: **randomized controlled trials**/**RCT**.

Abbiamo prove che le donne che si vaccinano hanno differenze strutturali …

Morbidity and Mortality Weekly Report

MMWR / September 28, 2018 / Vol. 67 / No. 38

Influenza and Tdap Vaccination Coverage Among Pregnant Women — United States, April 2018

Katherine E. Kahn, MPH[1]; Carla L. Black, PhD[2]; Helen Ding, MD[3]; Walter W. Williams, MD[2]; Peng-Jun Lu, MD, PhD[2]; Amy Parker Fiebelkorn, MSN, MPH[2]; Fiona Havers, MD[4]; Denise V. D'Angelo, MPH[5]; Sarah Ball, ScD[6]; Rebecca V. Fink, MPH[6]; Rebecca Devlin, MA[6]

TABLE. Influenza and tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccination (Tdap) coverage among pregnant women, by selected characteristics — Internet panel survey, United States, April 2018

Characteristic	Influenza* No. (weighted %)	Influenza* Vaccinated, weighted %	Tdap† No. (weighted %)	Tdap† Vaccinated, weighted %
Total	1,771 (100.0)	49.1	700 (100.0)	54.4
(…)				
Race/Ethnicity**				
White, non-Hispanic¶	1,167 (50.4)	52.5	502 (57.3)	59.3
Black, non-Hispanic	192 (18.9)	35.6§	65 (16.6)	42.9§
Hispanic	270 (23.6)	51.3	78 (18.7)	48.8§
Other, non-Hispanic	142 (7.1)	53.0	55 (7.4)	56.5
Education				
≤High school diploma	385 (24.2)	41.8§	145 (22.7)	46.2§
Some college, no degree	429 (24.9)	40.0§	192 (28.1)	54.5
College degree	704 (37.9)	56.0	274 (37.3)	57.8
>College degree¶	253 (12.9)	59.7	89 (11.9)	59.0
Marital status				
Married¶	1,101 (56.7)	56.9	471 (62.7)	58.6
Unmarried	670 (43.3)	38.8§	229 (37.3)	47.4§
Insurance coverage††				
Private/Military only¶	939 (50.1)	55.3	369 (50.0)	58.8
Any public	752 (44.9)	44.2§	314 (47.3)	50.8§
No insurance	80 (5.0)	30.1§	<30 (—§§)	—§§

TABLE. Influenza and tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccination (Tdap) coverage among pregnant women, by selected characteristics — Internet panel survey, United States, April 2018

Characteristic	Influenza*		Tdap†	
	No. (weighted %)	Vaccinated, weighted %	No. (weighted %)	Vaccinated, weighted %
Total	1,771 (100.0)	49.1	700 (100.0)	54.4
(... Segue)				
Employment status¶¶				
Working¶	959 (53.7)	53.5	330 (46.8)	52.9
Not working	812 (46.3)	43.9§	370 (53.2)	55.8
Poverty status***				
At or above poverty¶	1,416 (77.3)	52.0	538 (73.5)	58.3
Below poverty	352 (22.7)	38.8§	162 (26.5)	43.7§
High-risk condition†††				
Yes¶	651 (42.5)	54.0	N/A	N/A
No	887 (57.5)	46.3§	N/A	N/A
No. of provider visits since July 2017				
None	30 (1.8)	18.1§	N/A	N/A
1–5	385 (22.3)	37.4§	N/A	N/A
6–10	677 (38.8)	49.9§	N/A	N/A
>10¶	679 (37.0)	56.8	N/A	N/A
Provider vaccination recommendation/offer§§§				
Offered¶	1,189 (66.6)	63.8	489 (67.4)	73.5
Recommended with no offer	244 (14.5)	37.6§	78 (11.9)	38.3§
Recommended with no offer, referral received	108 (6.1)	47.9§	39 (6.3)	56.1§
Recommended with no offer, no referral received	136 (8.4)	30.1§	39 (5.7)	18.5§
No recommendation	308 (19.0)	9.0§	133 (20.7)	1.6§

È chiaro che le **gravide che si vaccinano** hanno **differenze strutturali** con chi oggi non lo fa, e che l'«effetto *vaccinata sana*» può essere forte!

Le ricerche più valide per stabilire l'efficacia di un intervento sono gli RCT.
Sugli effetti dell'antinfluenzale in gravidanza ci sono **solo quattro RCT**.
L'unico giudicato ***a basso rischio di bias*** è di Madhi, in Sudafrica →

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Madhi or Dr. Nunes at the Respiratory and Meningeal Pathogens Research Unit, Chris Hani Rd., Chris Hani–Baragwanath Hospital, New Nurses Residence–1st Fl. West Wing, Bertsham, Gauteng 2013, South Africa, or at shabirm@nicd.ac.za or nunesm@rmpru.co.za.

*A complete list of investigators in the Matflu Trial is available in the Supple

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants

Shabir A. Madhi, M.D., Ph.D., Clare L. Cutland, M.D., Locadiah Kuwanda, M.Sc., Adriana Weinberg, M.D., Andrea Hugo, M.D., Stephanie Jones, M.D., Peter V. Adrian, Ph.D., Nadia van Niekerk, B.Tech., Florette Treurnicht, Ph.D., Justin R. Ortiz, M.D., Marietjie Venter, Ph.D., Avy Violari, M.D., Kathleen M. Neuzil, M.D., Eric A.F. Simões, M.D., Keith P. Klugman, M.D., Ph.D., and Marta C. Nunes, Ph.D., for the Maternal Flu Trial (Matflu) Team*

ABSTRACT

BACKGROUND

There are limited data on the efficacy of vaccination against confirmed influenza in pregnant women with and those without human immunodeficiency virus (HIV) infection and protection of their infants.

METHODS

We conducted two double-blind, randomized, placebo-controlled trials of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) in South Africa during 2011 in pregnant women infected with HIV and during 2011 and 2012 in pregnant women who were not infected. The immunogenicity, safety, and efficacy of IIV3 in pregnant women and

Ecco i suoi risultati, analizzati in un mio articolo →

Articolo

Vaccinazioni antinfluenzali per tutte le donne in gravidanza? Sono necessarie prove migliori

Alberto Donzelli

Tabella 1. Eventi avversi nei gruppi di madri vaccinate e non vaccinate [6,13].

Esiti	Vaccinate	Non vaccinate	RR, 95% IC
Morti materne	2	-	4,96, 95% IC 0,24–103,24
Nati morti	15	9	1,32, 95% IC 0,73–2,38
Morte nella prima settimana di vita	12	10	
Morte infantile fino a 175 gg dopo la nascita	15	21	0,71, 95% IC 0,37–1,37
Reazioni locali e sistemiche	Chiaro svantaggio per le donne vaccinate		
NNV (n° di iniezioni di vaccino per evitare 1 influenza)	55 e 56 rispettivamente per le madri e i neonati [14]		

Si potrebbe supporre che lo stress infiammatorio modesto/moderato correlato alla vaccinazione [15–17] potrebbe non essere così benigno per alcuni feti predisposti e fragili, favorendo in qualche modo esiti non positivi.

Inoltre, i dati hanno mostrato che non vi era alcuna differenza in termini di sindromi influenzali nelle donne (RR 0,96, 95% IC da 0,79 a 1,16) o nei loro bambini (RR 1,02, 95% IC da 0,94 a 1,09), o di qualsiasi malattia respiratoria nelle donne (RR 0,97, 95% IC da 0,91 a 1,04, prove di qualità alta) o nei loro bambini (RR 1,01, 95% IC da 0,95 a 1,07, prove di qualità alta). La revisione [13] non ha trovato differenze significative tra i due gruppi in termini di ricoveri materni per una qualsiasi infezione (RR 2,27, 95% IC da 0,94 a 5,49; prove di qualità moderata), e di ricoveri neonatali per sepsi (RR 1,60, 95% IC da 0,73 a 3,50; prove di qualità moderata). Si può' notare che, mentre le differenze per tutti questi risultati non abbiano raggiunto una significatività statistica, le rispettive tendenze spesso non sono andate nella direzione attesa o desiderata.

Si potrebbe notare che, adottando una prospettiva *patient* and *community oriented*, l'unica che importa alla gente, e che dovrebbe importare anche agli esperti di sanità pubblica che propongono un intervento sanitario universale,
la riduzione vaccinale di un'infezione da influenza sia di valore molto limitato, se il carico *netto* di sindromi influenzali (che include la malattia da virus dell'influenza) non si riduce.

Inoltre il RCT[18] e la revisione Cochrane[6] non hanno trovato differenze significative negli eventi avversi più gravi:

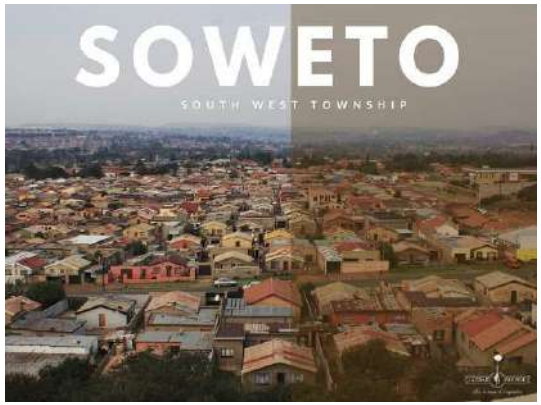
- ricoveri materni per ogni infezione (RR 2,27; 0.94-5.49; prove di qualità moderata), e
- ricoveri neonatali per sepsi (RR 1,60; 0.73-3.50; prove di qualità moderata).

Tuttavia si nota che, benché le differenze per questi due esiti non raggiungano la significatività statistica, le loro tendenze non sono nella direzione attesa e auspicata.

Infatti i ricoveri materni per qualsiasi infezione erano numericamente maggiori nelle donne vaccinate: 16/1062, vs **7**/1054 **nei controlli**.

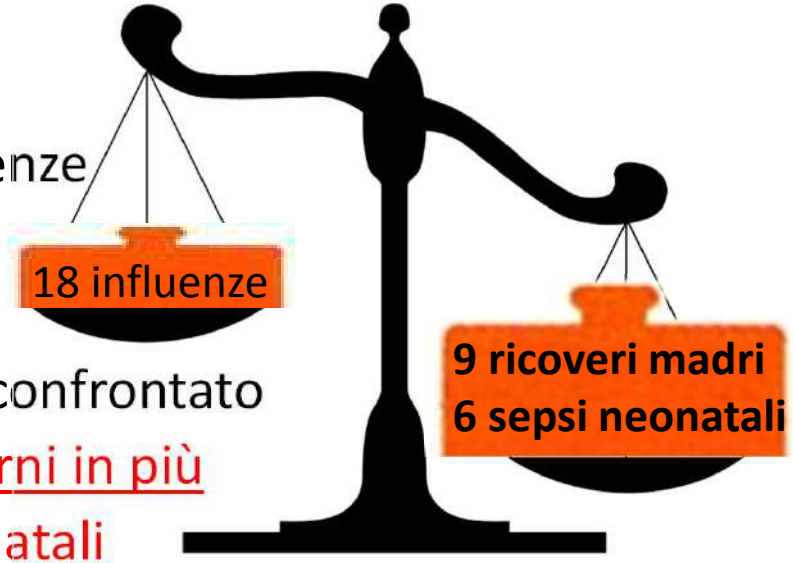
Anche le infezioni neonatali presumibilmente più gravi, cioè i ricoveri per sepsi nei primi 28 giorni dalla nascita e le meningiti, erano numericamente più alte: 16+6/1026, vs 10+2/1023 nei controlli, sebbene la differenza non fosse statisticamente significativa (RR 1,83; 0,91-3,67).

L'effetto positivo contro il virus target è stato molto modesto, persino in questo RCT pragmatico in Soweto, dove probabilmente la demografia e il numero di membri delle famiglie può facilitare la diffusione dell'infezione influenzale rispetto a paesi ad alto reddito.



Inoltre, le infezioni influenzali sono spesso incluse nel più ampio termine di sindromi influenzali o ILI [influenza-like illness], e per le ILI non risultavano differenze.

Anche se esse non fossero incluse nelle ILI nel RCT di Madhi, il RR di 0,50 per le influenze confermate nelle donne si tradurrebbe solo in 18 influenze in meno nelle madri e nei loro bambini,[16] un misero risultato se confrontato nei vaccinati (v. sopra) con 9 ricoveri materni in più per ogni tipo di infezione e 6 ricoveri neonatali in più dovuti a sepsi nei primi 28 giorni dalla nascita.



Per finire, il RCT[18] ha riportato che le "reazioni nel punto d'iniezione (soprattutto lievi o moderate) sono state più frequenti tra chi ha ricevuto il vaccino rispetto a chi ha ricevuto il placebo, ma che non c'era nessun'altra differenza significativa nelle reazioni ricercate in modo attivo tra i due gruppi studiati.".

Però questa è un'affermazione estremamente discutibile.

Il RCT di Tapia, in Mali, ha confrontato una **vaccinazione trivalente antinfluenzale** in **gravide (3° trimestre)** → contro un vaccino meningococcico quadrivalente, seguendo i nati per i primi 6 mesi.

Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial

Milagritos D Tapia, Samba O Sow, Boubou Tamboura, Ibrahima Téguété, Marcela F Pasetti, Mamoudou Kodio, Uma Onwuchekwa, Sharon M Tennant, William C Blackwelder, Flanon Coulibaly, Awa Traoré, Adama Mamby Keita, Fadima Cheick Haidara, Fatoumata Diallo, Moussa Doumbia, Doh Sanogo, Ellen DeMatt, Nicholas H Schluterman, Andrea Buchwald, Karen L Kotloff, Wilbur H Chen, Evan W Orenstein, Lauren A V Orenstein, Julie Villanueva, Joseph Bresee, John Treanor, Myron M Levine

Lancet Infect Dis 2016; 16: 1026–35
Published Online May 31, 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30054-8
See Comment p 983

Center for Vaccine Development, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA (M D Tapia MD, Prof M F Pasetti PhD, S M Tennant PhD, W C Blackwelder PhD, Prof K L Kotloff MD, W H Chen MD, M Kodio PharmD, U Onwuchekwa BS, A Traoré PharmD, F C Haidara MD, M Doumbia MD); Department of Obstetrics and Gynecology, Point G, Bamako, Mali (Prof S O Sow MD, B Tamboura PharmD, I Téguété MD); Cooperative Agreement Program Coordinating Center, Department of Veterans Affairs, Perry Point, MD, USA (E DeMatt MA); Department of Epidemiology, University of Maryland, Baltimore, MD, USA (N H Schluterman PhD, A Buchwald BS); Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA (E W Orenstein MD, L A V Orenstein MD); Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA (E W Orenstein); Department of Dermatology, University of Pennsylvania Hospital, Philadelphia, PA, USA

Summary

Background Despite the heightened risk of serious influenza during infancy, vaccination is not recommended in infants younger than 6 months. We aimed to assess the safety, immunogenicity, and efficacy of maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for protection of infants against a first episode of laboratory-confirmed influenza.

Methods We did this prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial at six referral centres and community health centres in Bamako, Mali. Third-trimester pregnant women (≥28 weeks' gestation) were randomly assigned (1:1), via a computer-generated, centre-specific list with alternate block sizes of six or 12, to receive either trivalent inactivated influenza vaccine or quadrivalent meningococcal vaccine. Study personnel administering vaccines were not masked to treatment allocation, but allocation was concealed from clinicians, laboratory personnel, and participants. Infants were visited weekly until age 6 months to detect influenza-like illness; laboratory-confirmed influenza diagnosed with RT-PCR. We assessed two coprimary objectives: vaccine efficacy against laboratory-confirmed influenza in infants born to women immunised any time prepartum (intention-to-treat population), and vaccine efficacy in infants born to women immunised at least 14 days prepartum (per-protocol population). The primary outcome was the occurrence of a first case of laboratory-confirmed influenza by age 6 months. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01430689.

Findings We did this trial from Sept 12, 2011, to Jan 28, 2014. Between Sept 12, 2011, and April 18, 2013, we randomly assigned 4193 women to receive trivalent inactivated influenza vaccine (n=2108) or quadrivalent meningococcal vaccine (n=2085). There were 4105 livebirths: 1797 (87%) of 2064 infants in the trivalent inactivated influenza vaccine group and 1793 (88%) of 2041 infants in the quadrivalent meningococcal vaccine group were followed up until age 6 months. We recorded 5279 influenza-like illness episodes in 2789 (68%) infants, of which 131 (2%) episodes were laboratory-confirmed influenza. 129 (98%) cases of laboratory-confirmed influenza were first episodes (n=77 in the quadrivalent meningococcal vaccine group vs n=52 in the trivalent inactivated influenza vaccine group). In the intention-to-treat population, overall infant vaccine efficacy was 33·1% (95% CI 3·7–53·9); in the per-protocol population, vaccine efficacy was 37·3% (7·6–57·8). Vaccine efficacy remained robust during the first 4 months of follow-up (67·9% [95% CI 35·1–85·3] by intention to treat and 70·2% [35·7–87·6] by per protocol), before diminishing during the fifth month (57·3% [30·6–74·4] and 60·7 [33·8–77·5], respectively). Adverse event rates in women and infants were similar among groups. Pain at the injection site was more common in women given quadrivalent meningococcal vaccine than in those given trivalent inactivated influenza vaccine (n=253 vs n=132; p<0·0001), although 354 (92%) reactions were mild. Obstetrical and non-obstetrical serious adverse events were reported in 60 (3%) women in the quadrivalent meningococcal vaccine group and 61 (3%) women in the trivalent inactivated influenza vaccine group. Presumed neonatal infection was more common in infants in the trivalent inactivated influenza vaccine group than in those in the quadrivalent meningococcal vaccine group (n=60 vs n=37; p=0·02). No serious adverse events were related to vaccination.

Interpretation Vaccination of pregnant women with trivalent inactivated influenza vaccine in Mali—a poorly resourced country with high infant mortality—was technically and logistically feasible and protected infants from laboratory-confirmed influenza for 4 months. With adequate financing to procure the vaccine, implementation will parallel the access to antenatal care and immunisation coverage of pregnant women with tetanus toxoid.

Funding Bill & Melinda Gates Foundation.

Prove da un successive ampio RCT (in Mali)

Una Cochrane Review aggiornata sui vaccini per prevenire l'influenza in adulti sani[17] ha aggiunto al RCT in Soweto[18] un altro ampio RCT, con controllo attivo, in cieco, per valutare l'efficacia del vaccino influenzale contenente pH1N1 in donne nel terzo trimestre di gravidanza.[22]

Anche questo RCT è stato finanziato dalla BILL & MELINDA GATES foundation e gli Autori non dichiarano conflitti d'interesse.

Le partecipanti sono state randomizzate a vaccino influenzale trivalente inattivato (n=2108) o meningococcico quadrivalente (n=2085).

Esito primario: un primo caso di influenza confermato in laboratorio in bambini fino ai 6 mesi.

Nella popolazione *intention-to-treat*, l'**efficacia complessiva del vaccino nei bambini è stata solo 33,1%** (95% CI 3,7–53,9), e 37,3% (7,8–57,8) nella popolazione *per-protocol*. L'efficacia del vaccino è **rimasta robusta durante i primi 4 mesi di follow-up**, poi è declinata.

Gli Autori hanno affermato che i tassi di eventi avversi in donne e bambini erano “simili tra i gruppi. Dolore al punto di iniezione era più comune con il vaccino meningococcico quadrivalente (…) le reazioni erano lievi.”.[22]

La loro conclusione è stata: “La vaccinazione delle gravide con … vaccino influenzale in Mali—un paese povero con alta mortalità infantile – è stata tecnicamente e logisticamente fattibile e ha protetto i bambini dalla influenza confermata in laboratorio per 4 mesi”.

Sorprendentemente, pur riportando che “(gravi) presunte/infezioni neonatali sono state più comuni nei bambini del gruppo con vaccino influenzale che in quello con il meningococcico quadrivalente (n=**60** vs n=37; p=0,02).”, gli Autori hanno affermato: “Nessun evento avverso grave è risultato associate con la vaccinazione.”.[22]

Prof. Duca, Med. Stat. and Biometrics, Milan Univ.

Questa affermazione, però, è molto discutibile, poiché la randomizzazione dovrebbe assicurare la miglior confrontabilità tra i gruppi studiati, come pure il controllo dei fattori di confondimento, e perciò dovrebbe consentire la definizione di una relazione di tipo causale tra il trattamento e gli effetti osservati.[23]

Inoltre, anche le morti infantili sono state in tendenza più alte nel gruppo con vaccino influenzale (52 vs **37**, RR 1,39; 95% CI 0,92-2,11; P = 0,122).

Queste morti si sovrappongono solo in parte con le 97 (60+37) gravi presunte/infezioni neonatali, perché 77 di questi bimbi sono sopravvissuti (da comunicazione personale), e non si è osservato alcun caso di infezione da meningococco durante lo studio.

È stata una sorprendente disattenzione degli Autori

Perciò, sommando le morti infantili ai casi di infezioni gravi che non hanno avuto esito fatale in ciascun gruppo,

lo svantaggio del gruppo con vaccinazione influenzale diventa chiaramente significativo.

Le conclusioni di Tapia sono che «la vaccinazione delle gravide è fattibile e protegge dall'influenza confermata in laboratorio, in modo significativo nei primi 4 mesi» (**riduzione totale di 25 casi di influenza** confermata in laboratorio, ma **NNV ~99**!).

Purtroppo però Tapia nelle conclusioni dell'abstract (l'unica sezione di un articolo che gran parte degli *esperti* si limita a leggere), **non dice che:**

- pur risultando il vaccino influenzale meno reattogeno del meningococcico (≥1 reazione locale 6,6% vs 12,4%; e reazioni sistemiche 3,5% vs 5,4%)
- e pur non essendoci differenze negli eventi avversi gravi tra le mamme dalla vaccinazione a 6 mesi dopo il parto (61 vs 61)
- le **infezioni gravi delle gravide** sono state in tendenza **maggiori con l'antinfluenzale** (**9** vs 3)
- le **infezioni gravi neonatali** certe o presunte **maggiori nei bambini del gruppo antinfluenzale** (**60** vs 37, **p=0,02**)
- le **morti infantili** sono state in tendenza **di più con l'antinfluenzale** (**52** vs 37): **15 morti in più**

Con le suddette conclusioni delle due maggiori ricerche valide disponibili sembra **del tutto prematuro raccomandare una vaccinazione universale delle gravide!**

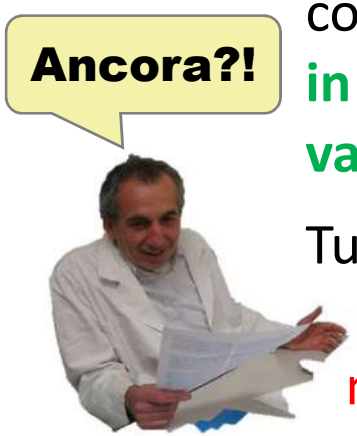
Prove da un precedente piccolo RCT (in Bangladesh)

Un altro RCT molto più piccolo con controllo attivo[24] ha valutato l'efficacia della vaccinazione influenzale nelle gravide nel 3° trimestre, assegnando 172 madri a un vaccino influenzale inattivato (gruppo influenza) e 168 a un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (controllo).

Anche questo studio è stato finanziato da BMGF, un accordo cooperativo con enti pubblici e aziende farmaceutiche.

BILL & MELINDA GATES foundation

I risultati hanno mostrato **meno casi di influenza confermata in laboratorio nel gruppo influenza** rispetto a quello di controllo (**6** vs **16**), con un'efficacia pratica del vaccino del 63% e una **riduzione in malattie respiratory febbrili, con una efficacia pratica del vaccino del 29% nei bambini**.



Tuttavia, le morti infantili sono state compatibili con i risultati dei due RCT già descritti: 3 nati morti e 1 morte perinatale nel gruppo influenza, rispetto a **2 morti perinatali nel gruppo di controllo attivo**.

Prove da un ultimo grande RCT (in Nepal)

Questo grande RCT, finanziato da BMGF, con molti Autori in relazioni finanziarie con lo sponsor o con produttore di vaccini, è stato implementato in due consecutive coorti annuali sequenziali di donne gravide dalla 17ª alla 34ª settimana di gestazione, randomizzate (1:1) al vaccino influenzale trivalente raccomandato per la stagione, o a una iniezione salina placebo.[25]

La **immunizzazione ha ridotto in modo significativo le ILI materne** (complessiva **efficacia del 19% nelle coorti combinate**), l'**influenza nei bambini da 0 a 6 mesi** (efficacia del **30%**), il **basso peso alla nascita** (del **15%**).

Gli eventi avversi sono stati "simili" (cioè non statisticamente differenti) in entrambi i gruppi, con **5 donne morte nel gruppo placebo** e **3 nelle vaccinate**, **ma**:

ma:

- aborti: **3** (**0,2%**) participanti nel gruppo placebo, contro 5 (0.3%) nel gruppo vaccino
- nati morti: **31** (**1.7%**) nel gruppo placebo, vs 33 (1.8%) con vaccino
- difetti congeniti: **18** (**1.0%**) nel gruppo placebo, contro 20 (1.1%) nel gruppo vaccino
- morti infantili a 0-6 mesi: **50** nel gruppo placebo, contro 61 nel gruppo vaccino (nell'Abstract).

Prof. Duca PG,
Full professor in
Medical Statistics
at the Milan Univ.

Di nuovo, la tendenza in eventi avversi è stata peggiore nel gruppo vaccino. Gli Autori affermano che nessun evento avverso grave è risultato associato con la vaccinazione,

ma questa affermazione è molto discutibile in un RCT, come già spiegato.[23]

Herd protection

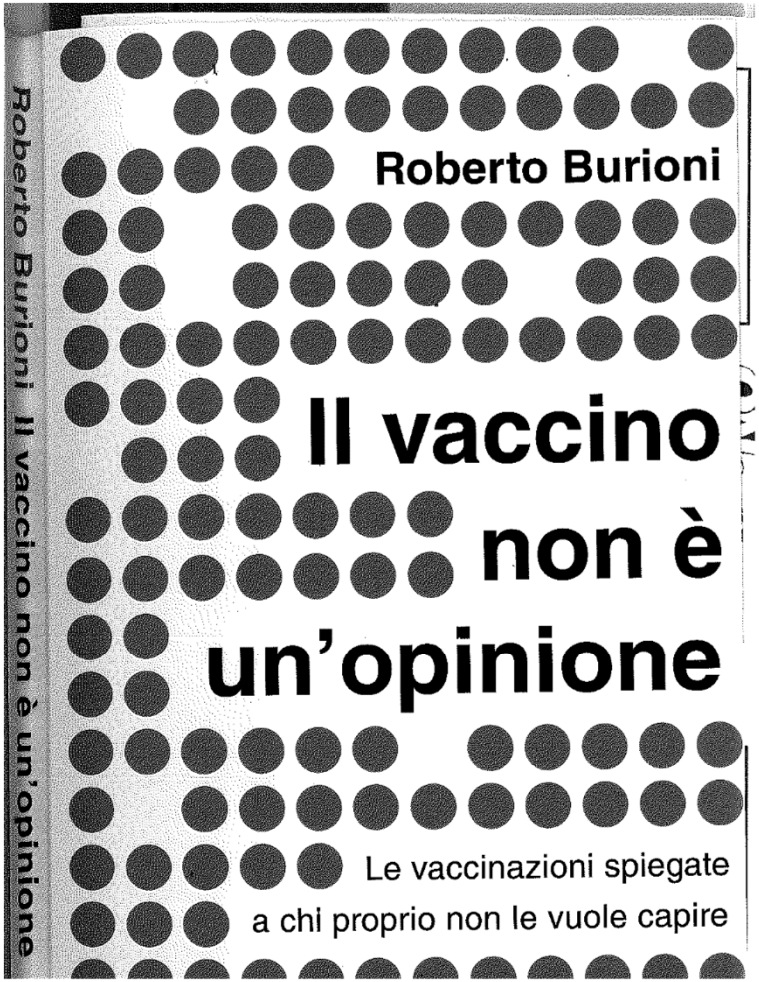
Efficacious vaccines not only protect the immunized, but can also reduce disease among unimmunized individuals in the community through “indirect effects” or “herd protection”. “Herd protection” of the unvaccinated occurs when a sufficient proportion of the group is immune.[33] The decline of disease incidence is greater than the proportion of individuals immunized because vaccination reduces the spread of an infectious agent by reducing the amount and/or duration of pathogen shedding by vaccinees,[34] retarding transmission. The **coverage rate necessary to stop transmission depends on the basic reproduction number (*R*0)**, defined as the **average number of transmissions expected from a single primary case introduced into a totally susceptible population**.[34]

Diseases with **high *R*0** (e.g. **measles**) **require higher coverage** **to attain herd protection** than a disease with a **lower R0** (e.g. **rubella**, **polio** and **Hib**).

[34] Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.

Vaccini	Copertura % Italia 24 mesi	Copertura % Italia 36mesi	% x eff. *gregge* OMS 2008	Note
Polio	93,43	**95**,37	80-86	Immunità sangue, non a livello intestino
Difterite	93,35	**95**,33	82-87	(?) effetto gregge impro-babile, come x tetano!
Tetano	93,56	**95**,42	nessuna %	non effetto *gregge*
Pertosse	93,33	**95**,27	(90-95)	ma vaccino attuale non dà effetto gregge!

Su Difterite, pag. 116



Tuttavia non possiamo smettere di vaccinarci: il batterio non è scomparso e nei paesi dove è ancora presente l'individuo vaccinato correttamente è protetto dalla malattia, ma può trasmettere l'infezione a chi non è stato vaccinato e può ammalarsi con terribili conseguenze.

Anche Burioni pare consapevole che **chi si vaccina** protegge se stesso, ma **può ospitare in gola i corinebatteri della difterite e trasmetterli**.

Dunque **chi non si vaccina** corre un rischio personale, ma **non è un problema per chi si è vaccinato**.

E per chi non si potesse vaccinare (?), il **rischio viene anche e soprattutto da tutti** i **giovani**, gli **adulti** e gli **anziani che gli stanno intorno**! Che oltretutto non hanno fatto la rivaccinazione decennale prevista dal PNPV!!

PERGAMON

Vaccine 17 (1999) 286–290

Vaccine

Prevalence of diphtheria toxin antibodies in human sera from a cross-section of the Italian population

M. Bergamini[a,*], N. Comodo[b], R. Gasparini[c], G. Gabutti[d], P. Fabrizi[e], P. Severini[f], F. Ajello[g], P. Bonanni[b], L. Castagnari[a], M. Cocchioni[h], P. [illegible] Pietra[d], E. Fragapane[c], A. Grilli[a], S. Liberatore[i], A. Lo Nostro[b], [illegible] Moiraghi-Ruggenini[j], M.G. Pellegrini[h], T. Pozzi[c], G. Tarsitani[i], [illegible] Zotti[j], P. [illegible]

[a]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, via Fossato di Mortara 23, 44100 Ferrara, Italy
[b]Public Health and Epidemiology Department, University of Florence, via G. Morgagni 48, 50134 Florence, Italy
[c]Institute of Hygiene, University of Siena, Via A. Moro [illegible], Siena, Italy
[d]Institute of Hygiene and Preventive Medicine, University of Genoa, via A. Pastore 1, 16132 Genoa, Italy

La situazione italiana è in peggioramento (Salmaso et al)
In Inghilterra e Galles il 70-75% non è protetto!! (Edmunds WJ)

Table 2
Overall prevalence of diphtheria antitoxin titres according to age in a cross-section of the Italian population

Age groups	Subjects with antitoxin level							
	< 0.01 IU ml^{-1}			0.01–0.099 IU ml^{-1}			⩾0.1 IU ml^{-1}	
	No.	%	C.I. 95%	No.	%	C.I. 95%	No.	%
1–10	39	7.2	5.0–9.4	40	7.3	5.1–9.5	464	85.5
11–20	43	6.7	4.7–8.6	107	16.8	13.9–19.7	488	76.5
21–30	77	10.3	8.1–12.5	298	39.9	36.4–43.4	372	49.8
31–40	128	18.0	15.2–20.8	453	63.8	60.3–67.3	129	18.2
41–50	201	28.0	24.7–31.3	416	58.0	54.4–61.6	101	14.0
51–60	214	34.7	31.2–38.2	315	51.0	47.0–54.9	88	14.3
> 60	405	33.4	29.5–36.8	589	48.1	45.3–50.9	220	18.1
Total	1107	21.3	20.2–22.4	2218	42.8	41.4–44.1	1862	35.9

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination – Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic

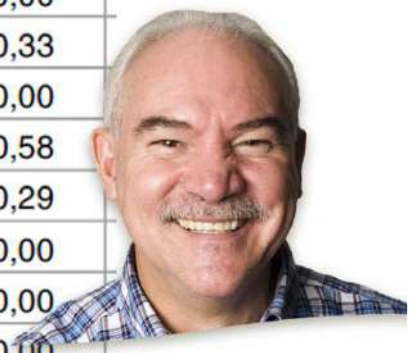
Jan Smetana[1]*, Roman Chlibek[1]*, Irena Hanovcova[1], Renata Sosovickova[1], Libuse Smetanova[2], Peter Gal[3], Petr Dite[1,4]

1 Department of Epidemiology, Faculty of Military Health Sciences, University of Defence, Hradec Kralove, Czech Republic, **2** Department of Rehabilitation, University Hospital, Hradec Kralove, Czech Republic, **3** Military Health Institute, Ceske Budejovice, Czech Republic, **4** Military Health Institute, Brno, Czech Republic

* jan.smetana@unob.cz (JS); roman.chlibek@unob.cz (RC)

Table 2. Prevalence of IgG antibodies against measles overall, by age group and by sex.

IgG		Positive		Negative		Borderline	
Age (years)	sex	n	%	n	%	n	%
Overall (18–87)	Men	769	83,86	126	13,74	22	2,40
	Women	823	82,80	147	14,79	24	2,41
	Total	1592	83,31	273	14,29	46	2,41
18–29	Men	135	78,03	30	17,34	8	4,62
	Women	179	83,64	30	14,02	5	2,34
	Total	314	81,14	60	15,50	13	3,36
30–39	Men	109	60,22	63	34,81	9	4,97
	Women	121	62,69	61	31,61	11	5,70
	Total	230	61,50	124	33,16	20	5,35
40–49	Men	119	82,64	21	14,58	4	2,78
	Women	157	74,06	48	22,64	7	3,3
	Total	276	77,53	69	19,38	11	3,09
50–59	Men	144	94,12	8	5,23	1	0,65
	Women	151	98,05	3	1,95	0	0,00
	Total	295	96,09	11	3,58	1	0,33
60–69	Men	174	97,75	4	2,25	0	0,00
	Women	168	97,67	3	1,74	1	0,58
	Total	342	97,70	7	2,00	1	0,29
≥70	Men	88	100,00	0	0,00	0	0,00
	Women	47	95,92	2	4,08	0	0,00
	Total	135	98,54	2	1,46	0	0,00



Althouse and Scarpino *BMC Medicine* [redacted]
DOI 10.1186/s12916-015-0382-8

BMC Medicine

RESEARCH ARTICLE Open Access

Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*

Benjamin M. Althouse* and Samuel V. Scarpino

Abstract

Background: The recent increase in whooping cough incidence [illegible] challenge to both public health practitioners and scient[illegible] resurgence. Three main hypotheses have been [illegible] from vaccination or natural infection [illegible] vaccine coverage. Recent [illegible] vaccinated with [illegible]

Methods: Using [illegible] phylodynamic an[illegible] and a transmission of *B.* [illegible] asymptomatic consequences of asymptomatic *B. pe*[illegible]

Results: We find tha[illegible] rates observed in the US and UK are consistent with asymptomatic tr[illegible] ysis of the US sequences indicates more genetic diversity in the overall bacterial [illegible] suggested by the observed number of infections, a pattern expected with asympto[illegible]; 3) asymptomatic infections can bias assessments of vaccine efficacy based on observations of *B. per*[illegible] three weeks; 4) asymptomatic transmission can account for the observed increase in *B. pertussis* incidence; and 5) vaccinating individuals in close contact with infants too young to receive the vaccine ("cocooning" unvaccinated children) may be ineffective.

Conclusions: Although a clear role for the previously suggested mechanisms still exists, asymptomatic transmission is the most parsimonious explanation for many of the observations surrounding the resurgence of *B. pertussis* in the US and UK. These results have important implications for *B. pertussis* vaccination policy and present a complicated scenario for achieving herd immunity and *B. pertussis* eradication.

for this type of vaccine failure has been observed in humans where reanalyses of aP vaccine studies revealed that individuals vaccinated with components of the aP vaccine were protected against disease, but not bacterial colonization [10, 11]. This is in addition to the extant,

A questo punto Althouse e Scarpino usano un modello matematico per descrivere le conseguenze epidemiologiche e di sanità pubblica:

Our model also assumes that symptomatic and asymptomatic infections have the same basic reproduction number. Asymptomatic or subclinical/misdiagnosed individuals may spread *B. pertussis* through direct contact, breathing, or coughing [57]. Although coughing may increase transmission, the total bacterial load in the nasopharynx of *B. pertussis*-infected non-human primates is similar between symptomatic and asymptomatic individuals (see Figure one, panel a in [9]). The same study suggested that the duration of higher bacterial loads may be longer in asymptomatic individuals, and that there may not be differences in routes of transmission between asymptomatic and symptomatic individuals. However, and perhaps more importantly, being asymptomatic suggests that individuals may not alter their behavior and thus contact more individuals than a symptomatic individual [58]. Therefore, it seems equally plausible to conclude that the R_0 for aP vaccinated individuals is higher [47].

Ricordate chi spegne i sintomi della sindrome influenzale?

E adesso...
Adesso Cinema!

- **Vaccinazione anti-pertosse**

Per la protezione del neonato è consigliabile per gli operatori dei reparti ostetrici e del nido un richiamo con dTap, così come lo è per tutte le altre figure che accudiscono il neonato. Mentre il richiamo decennale con vaccino dTap è codificato in numerosi calendari vaccinali per la popolazione generale, per gli operatori sanitari a contatto con il neonato sembra auspicabile prevedere richiami a cadenza più breve (5 anni), in considerazione dei dati recenti sulla durata della protezione dopo vaccinazione contro la pertosse con vaccini acellulari, che indicano come alcuni soggetti possano essere tornati allo stato di suscettibilità dopo alcuni anni.

NB: la situazione però può essere peggiore: contagio da asintomatico!

Vaccini	Copertura % Italia 24 mesi	Copertura % Italia 36mesi	% x eff. *gregge* OMS 2008	Note
Polio	93,43	**95**,37	80-86	Immunità sangue, non a livello intestino
Difterite	93,35	**95**,33	82-87	eff. gregge molto impro-babile, come x tetano!
Tetano	93,56	**95**,42	nessuna %	non effetto gregge
Pertosse	93,33	**95**,27	90-95	vaccino attuale non dà effetto gregge!
Epatite B	93,20	**95**,17		no gregge, scelte di vita
Emofilo Infl. b	93,03	**94**,96	70	rimpiazzo ceppi!
Morbillo	85,29	89,19	90-95	**unico vero problema**
Parotite	85,23	**89**,11	75-86/85-90	protez./persist. basse
Rosolia	85,22	**89**,13	82-87	

E la vaccinazione anti-Hib dei bambini?

CONSIDERARE ANCHE PROSPETTIVE DI IMPATTO A MEDIO-LUNGO TERMINE

Il vaccino (anti-Hib) non è rivolto contro *tutti* gli emofili patogeni, ma è "ceppo-specifico", cioè agisce solo contro gli Hib. Ciò in partenza appariva razionale, dato che si trattava del ceppo responsabile della maggior parte delle patologie da Emofili. Ma, se si considera l'evoluzione dei patogeni, la strategia mostra seri inconvenienti, soprattutto quando affidata a vaccini ceppo-specifici. Infatti, in una prospettiva ecologico-evoluzionistica, gli organismi che causano malattie possono mettere in atto strategie adattative in risposta alla pressione ambientale. Gli interventi di sanità pubblica, rivolti a soggetti sani/o a tutta la popolazione, vanno pianificati in una prospettiva strategica, con valutazioni preventive di impatto a lungo termine, considerando in un bilancio tra benefici e rischi non solo gli effetti avversi noti (spesso chiariti solo nel breve periodo), ma anche le conseguenze *ecologiche* (nel caso specifico sull'ecologia microbica) di interventi su larga scala in sistemi complessi, in equilibrio dinamico. (...)

Un vaccino ideale dovrebbe offrire una protezione completa che duri tutta la vita. Purtroppo però i vaccini conferiscono protezioni spesso incomplete (in particolare quelli tipo-specifici), che tendono ad attenuarsi o svaniscono nel tempo[a].

Vaccini con tali caratteristiche possono avere conseguenze non desiderate, inducendo il patogeno bersaglio a evolvere, ad esempio aumentando la virulenza per superare le resistenze di ospiti parzialmente immuni, o mutando, per sopravvivere; o semplicemente, sotto la nuova pressione selettiva, rimpiazzando i sierotipi bersaglio del vaccino con altri. L'Hi fornisce un esempio di quanto descritto[b].

Tabella I. Malattie invasive da Hi.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Totale casi (tasso incidenza x 100.000)	49 (0,08)	63 (0,11)	78 (0,13)	106 (0,17)	130 (0,21)	144 (0,24)	159 (0,27)
(di cui in ≥65 anni)	22	30	38	49	61	73	90
Hib (prevenibili con vaccino)	—	6	5 (2)*	7 (2)	4 (2)	14 (3)	14 (2)*

* tra parentesi è riportato il numero di casi in bambini vaccinati; ** dato non consolidato.

Vaccini	Copertura % Italia 24 mesi	Copertura % Italia 36mesi	% x eff. *gregge* OMS 2008	Note
Polio	93,43	**95**,37	80-86	Immunità sangue, non a livello intestino
Difterite	93,35	**95**,33	82-87	eff. gregge molto improbabile, come x tetano!
Tetano	93,56	**95**,42	nessuna %	non effetto *gregge*
Pertosse	93,33	**95**,27	90-95	vaccino attuale non dà effetto gregge!
Epatite B	93,20	**95**,17		no gregge, scelte di vita
Emofilo Infl. b	93,03	**94**,96	70	*rimpiazzo* ceppi!
Morbillo	85,29	89,19	90-95	**unico vero problema**
Parotite	85,23	**89**,11	75-86/85-90	protez./persist. basse
Rosolia	85,22	**89**,13	82-87	
Varicella	30,73	34,00	85-90	strategia imprudente
MenC coniugato	76,62	78,97	**??**	molto improbabile
MenB			**??**	molto improbabile
Pneumococco c.	88,73	88,29	**??**	seri rischi di *rimpiazzo*

Alcune proposte

1. Alla luce dell'esempio formulato, sembra utile una pausa di studio e riflessione, promuovendo confronti scientifici in sedi opportune, con presenza anche di **esperti indipendenti** da Società scientifiche e produttori, **aggiuntivi a chi ha formulato il PNPV**, prima di rendere obbligatorio l'intero PNPV, che contiene anche altre *novità* su cui si chiede di poter discutere.

2. Estendere una legge simile a quella della Regione Veneto, che consenta di attivare a livello regionale o locale per il tempo necessario misure urgenti (che possono arrivare a contemplare l'obbligo vaccinale) quando le coperture **reali** localmente **verificate con un'anagrafe informatizzata** scendano sotto specifiche soglie di allarme.
Queste si potevano stabilire in via generica all'85%, come in Veneto, ma vanno rideterminate in modo ***specifico*** per *ciascuna* patologia (per alcune può mancare l'effetto gregge!), e in base a obiettivi razionali e bilanciati.

3. Quanto al punto precedente può trovare un'eccezione nella vaccinazione antimorbillo, in cui soglie del 95% di copertura possono avere un razionale, con offerta attiva anche ad altre classi di età, per ottenere l'effetto gregge (è l'unica vaccinazione a poter richiedere un 95%).

4. Per altre proposte, condivido suggerimenti di Prof. Bellavite e Avv. Manera