

EDITORIALE

Letture al Corso su Vaccini organizzato dalla SIMEDET.
Vicariato di Roma Casa Bonus Pastor - Roma 10 ottobre 2018

EVIDENZE SCIENTIFICHE DELLE VACCINAZIONI: IL RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO NELLA PROTEZIONE POST-VACCINALE

Aiuti F.¹

¹ Professore "Emerito" Università degli Studi "Sapienza" Roma

RIASSUNTO Lo scopo di questo editoriale è di valorizzare le documentazioni scientifiche immunologiche ed epidemiologiche dei vaccini e di riportare i rischi di alcuni vaccini in confronto alle malattie infettive naturali.

Gli attuali vaccini sono in grado di stimolare sia l'immunità naturale sia quella adattiva, di indurre una lunga memoria immunologica con durata variabile secondo il tipo di vaccino o degli adiuvanti impiegati.

I vaccini sono in grado di creare sia un'immunità cellulo-mediata che anticorpale.

Alcuni vaccini evocano anche un'immunità locale secretoria in grado non solo di proteggere dalla malattia ma anche di bloccare l'infezione prima che diventi sistemica.

E' stato anche dimostrato che le vaccinazioni di massa (esempio contro il meningococco e lo pneumococco) sono riuscite a diminuire in modo significativo il numero di portatore sano di questi batteri e quindi di ridurre il rischio di contagio anche nella popolazione non vaccinata.

I vaccini nel corso dei decenni sono stati sempre più perfezionati e resi più sicuri con minori effetti collaterali e capaci di indurre una maggiore protezione immunitaria.

I vaccini più moderni sono quelli basati su RNA e DNA. Inoltre sono stati adottati adiuvanti sempre meno tossici e più efficaci.

Nell'articolo sono anche riportati eventuali rischi di alcune vaccinazioni, ma ponendo l'accento il dato che sono centinaia di volte più sicuri rispetto all'evento malattia.

In particolare vengono anche segnalati gli effetti benefici della vaccinazione anti pneumococcica in anziani e in bambini.

Purtroppo lo stato della vaccinazione contro lo pneumococco in Italia è lontano da quelli che dovrebbero essere i valori ottimali e sensibilmente inferiore a quello della media dei paesi europei.

Vengono anche riportati alcuni lavori della letteratura internazionale, le raccomandazioni di società scientifiche e di governi stranieri che invitano a ripetere la vaccinazione anti pneumococcica e antimeningococcica nel tempo, in particolare in soggetti anziani e in persone affette da immunodeficienze secondarie.

Parole chiave:
vaccini, immunità, infezioni

Keywords:
Vaccines, immune system,
infections

This article was published on March 28, 2019, at SIMEDET.EU.

doi.org/10.30459/2019-1
Copyright © 2019 SIMEDET.

SUMMARY

The purpose of this editorial is to increase the knowledge on the immunological and epidemiological scientific documentation on vaccines and to report the risks of certain vaccines compared to natural infectious diseases.

The current vaccines are able to stimulate both natural and adaptive immunity, to induce a long immunological memory with variable duration depending on the type of vaccine or the adjuvants used.

Vaccines are able to induce both cell-mediated and antibody immunity. Some vaccines also evoke local secretory immunity that not only can protect against the disease but also stop the infection before it becomes systemic.

It has also been shown that mass vaccination campaigns (eg against meningococcus and pneumococcus) have managed to significantly decrease the number of healthy carriers of these bacteria and therefore reduce the risk of infection even in the unvaccinated population.

Over the decades vaccines have been increasingly refined and made safer with fewer side effects while being able to induce greater immune protection.

The most modern vaccines are those based on RNA and DNA.

In addition, less toxic and more effective adjuvants have been adopted. The article also reports on potential risks of some vaccinations, putting emphasis on the fact that they are hundreds of times safer than the events caused by the corresponding pathogen.

In addition, the beneficial effects of pneumococcal vaccination in the elderly and in children are also reported.

Unfortunately, the state of vaccination against pneumococcus in Italy is far from what should be optimal values and it remains significantly lower than the average of European countries.

The editorial also reports on works of international literature as well as recommendations of scientific societies and foreign authorities that invite to repeat the pneumococcal and antimeningococcal vaccination over time, in particular in elderly subjects and people with primary and secondary immunodeficiencies.

INTRODUZIONE **L'**attuale generazione di persone giovani, inclusi coloro che svolgono l'attività in campo sanitario, non conosce fortunatamente più le malattie infettive che si manifestavano fino a pochi decenni orsono.

Queste malattie ora sono ora scomparse, in gran parte grazie all'impiego della profilassi vaccinale.

Alcune infezioni, come il vaiolo sono state eradicare e altre come la poliomielite e forse anche la difterite lo saranno tra pochi anni.

Comunque secondo il Center for Diseases Control (CDC) molte malattie infettive contagiose potranno essere eliminate nei prossimi anni se si faranno campagne vaccinali efficaci in tutti i Paesi del mondo e in particolare in quelli africani e del sud est asiatico (1).

I vaccini hanno inoltre contribuito a ridurre la mortalità, la prevalenza e l'incidenza di numerose malattie infettive ancora purtroppo endemiche come la difterite, la pertosse, il morbillo, la rosolia, la parotite epidemica, il tetano, il colera, la poliomielite e tante altre.

Oggi nel mondo si possono praticare le vaccinazioni contro ben 28 malattie infettive (2), mentre per altre la scienza medica non è ancora riuscita a trovare vaccini efficaci (tubercolosi, malaria, AIDS e sifilide) (3).

E' stato dimostrato da studi epidemiologici che la vaccinazione è in grado di assicurare una protezione immunitaria efficace e quindi di ridurre anche la prevalenza dei portatori di alcune infezioni soltanto quando il tasso vaccinale, si mantiene superiore al 95 % (cosiddetta immunità di gregge o di comunità).

Se il valore è inferiore a questo indice, l'infezione si continua a propagare con una notevole frequenza nella popolazione generale causando epidemie o piccoli focolai epidemici.

Questo fatto può creare problemi a persone

immunocompromesse che non possono essere vaccinate con alcuni vaccini costituiti da virus attenuati.

Infatti, la replicazione anche se controllata di questi virus modificati e resi meglio tollerati con vari passaggi in vitro, può causare danni in soggetti con sistema immunitario debole e quindi il rischio di complicanze può diventare elevato (4).

In particolare numerose persone affetti da immunodeficienze primitive, acquisite o secondarie sono esposti a questi rischi.

Tra queste ultime ricordiamo le persone splenectomizzate, gli ustionati, i pazienti sottoposti a trapianti di organi, gli obesi, i malnutriti, i pazienti affetti da AIDS e quelli trattati con chemio-radioterapia in quanto affetti da neoplasie.

Ricordiamo anche gli anziani, i diabetici, i pazienti affetti da malattie croniche dell'apparato respiratorio o con grave insufficienza renale e quelli affetti da malattie autoimmuni (5).

E' quindi importante ricordare che oggi, a differenza del secolo scorso, il numero delle persone immunodepresse è aumentato e costoro rischiano di perdere la vita per mancanza di responsabilità delle persone che non si vaccinano e purtroppo per le campagne dei no vax .

E' nostro dovere continuare con la promozione della vaccinazione sin dall'età pediatrica e poi anche in altre età (adolescenza, gravidanza) promuovendo le vaccinazioni di richiamo anche in anziani o persone che vivono in comunità.

Una categoria quasi all'ultimo posto in tema di vaccinazioni è rappresentata dagli operatori del sistema sanitario nazionale (SSN).

E' necessario fornire attraverso i mass media, un'informazione puntuale e corretta indicando anche, se ci sono, eventuali rischi vaccinali e valutare per le singole vaccinazioni il rischio beneficio

confrontando i dati della malattia naturale con quelli della popolazione vaccinata.

L'atteggiamento di alcuni medici e scienziati che riferiscono un rischio zero con alcune vaccinazioni è a mio avviso controproducente perché ci sono stati in passato, ma anche ora in misura minore, segnalazioni di effetti collaterali presenti, come per uso di ogni farmaco.

Questa a mio avviso è una verità che non si deve nascondere. Il problema fondamentale è invece sostenere che il rischio beneficio è centinaia di volte a favore dei vaccini rispetto alla malattia.

Inoltre è essenziale indicare alla popolazione le evidenze scientifiche, ottenute da varie sperimentazioni cliniche o di laboratorio o negli animali e tra queste ricordare le modificazioni indotte dai vaccini sul sistema immunitario, insieme alle evidenze epidemiologiche.

**IMMUNITA' INNATA
E IMMUNITA' ADATTIVA** Il sistema immunitario è costituito da un complesso di cellule e di molecole in grado di proteggerci dalle infezioni.

Il nostro organismo possiede un'immunità innata, cioè un sistema protettivo primitivo e aspecifico costituito da varie cellule presenti nel sangue, nei liquidi biologici e nei tessuti in particolare nelle mucose a contatto con l'ambiente esterno.

Queste cellule sono rappresentate dai macrofagi-monociti, mastcellule, granulociti neutrofili, eosinofili, plasmacellule, linfociti timo-dipendenti con funzioni killer, e oltre a queste anche altre cellule in grado di produrre linfocine o interleuchine, come l'interferone.

Queste molecole hanno tutte un'attività antimicrobica e antivirale. L'immunità innata nella scala zoologica si ritrova da centinaia di milioni di anni in invertebrati e poi in vertebrati come pesci, anfibi sin dall'epoca dei sauri risalente a 200 -300 milioni di anni fa o ancor prima.

Questi sistemi di difesa primordiali sono utili per la risposta primaria e insieme al complemento costituiscono una barriera difensiva fondamentale anche nei confronti di sostanze estranee che invadono i vari organismi animali ⁽⁶⁾.

Un secondo tipo d'immunità è costituito da linfociti T e B denominato immunità adattiva perché le cellule e i loro prodotti sono in grado di modificarsi adattandosi alle sostanze estranee e producendo prodotti biologici fondamentali come gli anticorpi appartenenti alle cinque classi immunoglobuliniche ⁽⁷⁾.

Orbene questi due tipi d'immunità contribuiscono alla risposta contro le infezioni in corso di malattie infettive, ma anche dopo immunizzazioni con vari antigeni vaccinici. Infatti, i vaccini evocano una reazione infiammatoria analoga a quella delle infezioni naturali.

La stimolazione vaccinicca induce una proliferazione di macrofagi, linfociti e altre cellule in grado di allertare il sistema immune anche attraverso la proliferazione di linfociti killer e di linfociti B.

Questi ultimi trasformandosi in plasmacellule sintetizzano immunoglobuline nel corso della risposta immune dopo infezione naturale o stimolazione con vaccini.

Nella fase iniziale si forma una prima risposta immunoglobulinica anticorpale della classe IgM poi delle classi IgG, IgA e IgD. In corso di vaccinazioni le cellule immuni diventano da 100 a migliaia di volte più numerose rispetto alla fase della pre-stimolazione e inoltre queste cellule sono in gran parte fornite di memoria e sono in grado di allertarsi in caso di nuovo incontro con antigeni e in modo molto più rapido rispetto alle cellule vergini ⁽⁸⁾.

La memoria immunologica però non è sempre costante nel tempo, ma varia a seconda gli antigeni immunizzanti e dei vari adiuvanti presenti nei vaccini. Uno dei punti cruciali è che la risposta immunitaria adattiva è molto ampia nel repertorio della risposta anticorpale.

I vaccini, anche se numerosi e somministrati nello stesso tempo in forme mono, bi, trivalenti e persino esavalenti, non creano mai danni al sistema immune che è sempre pronto ad armarsi perché dotato di milioni di diverse risposte immuni ⁽⁹⁾.

Ovviamente nel corso degli anni la risposta immunitaria tende a diminuire salvo richiami degli stessi vaccini o infezioni naturali subcliniche che stimolano nuovamente queste cellule.

Nel caso di antigeni variabili nel tempo, come sono quelli dei virus influenzali che modificano il loro patrimonio antigenico nel tempo, la risposta fallisce perché si trovano componenti antigeniche diverse rispetto a quelle presenti in corso di risposta iniziale e ciò crea assenza di protezione perché il sistema immunitario non è pronto a riconoscere questi neo antigeni.

IMMUNITA' LOCALE E SECRETORIA

Inoltre il sistema immunitario è costituito anche nella sua componente adattiva da un apparato mucosale contenente linfociti B, plasmacellule, cellule del reticoloendotelio che insieme agli anticorpi costituisce la prima barriera difensiva esterna contro le infezioni degli apparati gastroenterico e respiratorio o oculare.

La caratteristica principale è che nelle secrezioni salivari, lacrimali, gastroenteriche, vaginali sono presenti Ig A secretorie che, oltre alla loro struttura anticorpale, possiedono in aggiunta una molecola denominata pezzo di trasporto, in grado di indurre una particolare resistenza agli anticorpi proteggendoli dall'azione degli enzimi proteolitici presenti nei vari secreti ⁽¹⁰⁾.

La difesa immunitaria locale dotata anche di memoria immunologica è una formidabile protezione antinfettiva.

Questa immunità locale è evocata anche da alcuni vaccini somministrati per via nasale o respiratoria o gastroenterica come nel caso della poliomielite, dei vaccini antinfluenzali attenuati, degli antirotavirus o dei vaccini antinfluenzali per aerosol di recente sperimentati ⁽¹¹⁾.

I vaccini quindi sono in grado di stimolare varie armi difensive, oltre quelle anticorpali e in particolare i linfociti helper o coadiutori, i linfociti effettori, i linfociti killer naturali e quelli dotati del recettore per FC delle Ig in grado di armarsi di molecole anticorpali che usano come meccanismo di distruzione della cellula bersaglio (ADCC o antibody dependent cellular cytotoxicity) ⁽¹²⁾.

Quindi le modificazioni che avvengono nel sistema immunitario, in corso e dopo la stimolazione antigenica vaccinale, costituiscono una chiara evidenza della loro efficacia protettiva, come risulta anche da studi epidemiologici, ma anche sierologici.

Un'altra dimostrazione è che dopo la vaccinazione si ritrovano nel sangue, nelle secrezioni e nei tessuti

gli anticorpi specifici con rilevanza anche in vitro e in grado di avere effetti neutralizzanti elevati, tra cui l'avidità nei confronti di vari antigeni (immunità sterilizzante).

Cioè gli individui immunizzati si proteggono da agenti esterni bloccando gli antigeni prima del loro ingresso nell'organismo e nel sangue circolante.

Lo scopo dei vaccini è proprio quello di indurre una memoria immunologica per cui i linfociti, se venuti a contatto con gli antigeni, iniziano a dividersi generando una famiglia (clone) di nuovi linfociti diretti contro il bersaglio riconosciuto inizialmente.

L'invasione degli antigeni viene anche bloccata da migliaia di linfociti B che attivandosi e trasformandosi in plasmacellule producono grandi quantità di anticorpi.

Anche i linfociti natural killer se attivati, sono in grado di raggiungere i bersagli come in precedenza ricordato.

Dai primi vaccini impiegati nel secolo scorso, inclusi quelli costituiti da tossine dei microbi, (difterite e tetano) c'è stata un'evoluzione verso quelli attenuati.

EVOLUZIONE DI VACCINI **L'**innovazione tecnologica ha permesso di preparare vaccini sempre più efficaci e tollerati come quelli costituiti da microbi o virus interi ma inattivati e vaccini attenuati da una serie di passaggi dei virus in vitro che li rendono meno aggressivi se inoculati nell'ospite da proteggere.

Ricordiamo tra questi ultimi a questi i vaccini contro la poliomielite secondo Sabin o l'anti febbre gialla.

Altri vaccini sono basati sulla tecnica del DNA ricombinante che codifica per proteine presenti su virus o batteri come quelli contro l'epatite B o contro il virus del papilloma (HPV).

VACCINI A RNA **S**ono ad esempio quelli costituiti da polisaccaridi coniugati.

Poiché in particolare nei bambini è difficile ottenere una risposta immunitaria in particolare contro i polisaccaridi coniugati, grazie alla coniugazione dei polisaccaridi della capsula batterica con proteine in grado di indurre una risposta immunitaria (come i mutanti inattivi della tossina difterica e tetanica) si è risolto in gran parte il problema della loro efficacia. Inoltre con questa coniugazione sono stati ottenuti vaccini in grado di indurre una risposta immunitaria T-dipendente (più duratura nel tempo) e B dipendente caratterizzata da produzione di anticorpi ad alta affinità della classe IgG.

I vaccini coniugati di questo tipo sono quelli contro la neisseria meningitidis (meningococco), l'Haemophilus Influenzae di tipo B (HIB) e lo streptococcus Pneumoniae o lo Zika virus ⁽¹³⁾.

LA REVERSE VACCINOLOGY **E'** una nuova tecnica messa a punto da Rino Rappuoli ⁽¹⁴⁾, basata sul sequenziamento del genoma batterico per individuare le proteine presenti sulla superficie del batterio coinvolte nelle patogenicità del meningococco.

Dopo vari test si è giunti a identificare tre proteine comuni a diversi ceppi batterici del meningococco B e quindi alla preparazione di un primo vaccino universale in grado di fornire una buona protezione contro le infezioni da meningococco B.

In futuro con la reverse vaccinology si pensa di utilizzare questa tecnica per produrre vaccini contro lo stafilococco aureo, pneumococco e la clamidia.

Queste tecniche sono state utilizzate insieme all'adozione di nuovi e più efficaci adiuvanti sia di derivazione batterica sia sintetici.

VACCINI A DNA

Questa tecnica si basa sulla possibilità di indurre nella persona da vaccinare direttamente gli antigeni contro i quali si vuole indurre una risposta immunitaria.

Ciò si ottiene con cDNA che codifica per la proteina veicolata da un virus non citopatico o da un plasmide.

La loro efficacia viene aumentata da una breve scossa elettrica nel luogo di inoculo in modo da alterare temporaneamente la membrana cellulare e favorendo quindi la penetrazione del cDNA.

Il fenomeno è denominato elettroporazione ⁽¹⁵⁾. La vaccinazione a DNA produce sia anticorpi, sia lo sviluppo dell'immunità cellulo-mediata da linfociti killer o citotossici in grado di controllare un'infezione primaria in modo efficace.

VACCINI DI NUOVA CONCEZIONE

Sono in via di sviluppo numerose strategie di vaccinazione tra cui vaccini mucosali in grado di bloccare i microbi o i virus prima di entrare nell'interno del corpo, cioè sviluppando un'immunità innata.

Sono anche stati sviluppati vaccini basati su vettori virali nel cui genoma è inserito il gene che codifica per la proteina verso cui si vuole indurre una memoria immunitaria.

Tuttavia quest'approccio è ancora sperimentale e quindi non sono stati ancora approvati per uso commerciale. ⁽¹⁶⁾

GLI ADIUVANTI

Ino vax sostengono che i vaccini sono tossici per l'organismo e che negli adiuvanti sono contenuti strani metalli pesanti o particelle inerti che li renderebbero pericolosi.

Premesso che quasi tutti i vaccini efficaci devono contenere adiuvanti per potenziare la risposta

immunitaria, è ovvio che questi ultimi non hanno effetti tossici sull'organismo e sul sistema immunitario e sono stati sperimentati in numerosi trial clinici.

Gli adiuvanti interagiscono con particolari recettori ⁽¹⁷⁾ espressi dalle cellule dell'immunità innata in precedenza già citate e in grado di recepire le tracce dell'invasione dei microrganismi.

Successivamente nel 2009 Medzhitov ⁽¹⁸⁾ identificò uno di questi recettori denominato Toll-like receptors in grado di attivare le cellule dendritiche che cooperano con i linfociti T e B nell'induzione delle cellule memory immunitarie.

I vaccini odierni a differenza di quelli del secolo scorso sono costituiti da microbi uccisi con espressione sulla loro membrana di antigeni in grado di attivare i toll-like receptors (T-LR), o in alternativa sono costituiti da molecole o aggregati molecolari.

In questo caso è necessaria l'associazione del vaccino con gli adiuvanti per indurre la risposta da parte delle cellule dell'immunità innata.

Gli adiuvanti sono di vario tipo e tra questi ricordiamo i sali di alluminio, i liposomi e virosomi e altri che agiscono su particolari recettori della cellula. In vari casi le molecole si legano a questi recettori speciali costituiti da prodotti meno tossici quali ad esempio il lipopolisaccaride dei batteri gram-negativi. Esistono anche adiuvanti a RNA a singola elica e basi nucleotidiche presenti nei plasmidi ottenuti dai microbi che fungono da adiuvanti naturali dei vaccini a DNA ⁽¹⁹⁾.

Negli ultimi anni si stanno producendo adiuvanti composti da miscele di più tipi o con altra composizione più attuale e tutti in grado di indurre un'immunità innata.

Tra questi nuovi adiuvanti ci sono nuove emulsioni di olio in acqua contenenti squalene, un olio naturale biodegradabile altamente efficace.

Queste emulsioni sono state impiegate insieme a proteine e in associazione al virus influenzale ucciso

H5N1 responsabile dell'influenza aviaria ai fini di potenziare le difese immunitarie altrimenti inefficaci, se il virus è impiegato da solo e senza adiuvanti ⁽²⁰⁾.

Lo squalene (forse solo a causa del brutto nome) è stato uno degli adiuvanti naturali presi di mira dai no vax che hanno diffuso notizie false di una sua pericolosità causa di tossicità inventando che si tratta di una specie di veleno.

REQUISITI DI UN VACCINO PERFETTO

Ora esaminiamo le caratteristiche che un vaccino deve avere, per essere utilizzato nella pratica clinica.

I vaccini devono essere in grado anzitutto di indurre una risposta immunitaria efficace non solo in bambini e adulti, ma anche i neonati immaturi e in anziani che notoriamente hanno un sistema immune meno efficace.

Devono essere in grado di indurre le risposte immunitarie persistenti nel tempo, possibilmente per tutta la vita; inoltre la risposta deve essere prodotta in tempi brevi e al massimo con due o tre stimolazioni antigeniche.

I vaccini devono essere somministrati per via orale, i.m. o s.c e con facilità di accesso per essere utilizzati su larga scala a milioni di persone.

Devono essere anche sicuri per la tollerabilità, sia per eventuali reazioni locali sia sistemiche ed entrambe devono esser minime.

Le reazioni avverse gravi non possono essere frequenti (< di 1 ogni 100.000 vaccinati).

Inoltre i vaccini non devono essere costosi, né difficili da mantenersi per mesi prima dell'inoculazione anche se devono essere trasportati in luoghi lontani dalla zona di produzione.

BENEFICI E RISCHI DEI VACCINI

Le vaccinazioni possono essere valutate, non solo come abbiamo già scritto nei paragrafi precedenti attraverso le modificazioni del sistema immunitario, ma anche con documentazioni di tipo epidemiologico.

Un'importante dimostrazione è rappresentata dalle osservazioni fatte nello scorso secolo e sin dall'inizio del 1800 durante i quali numerose malattie infettive (difterite, tetano, pertosse, rabbia, morbillo, varicella, rosolia, parotite, febbre gialla, tifo poliomielite) erano quasi scomparse.

Tutto questo si deve alle vaccinazioni di massa in particolare alle campagne vaccinali dell'OMS eseguite in numerosi paesi del mondo. Il vaiolo è stato eradicato dalla terra nel 1979.

La poliomielite è stata eliminata in interi continenti (americane, europa, australia), anche se persiste in forma limitatissima, ancora soltanto in alcuni paesi orientali per la cattiva sensibilizzazione delle popolazioni o per rifiuti a vaccinare l'intera popolazione per ragioni politiche o per problemi religiosi.

Questa strategia può essere chiamata l'efficacia in pratica. Inoltre è da ricordare che le epidemie ritornano anche se in misura non forte, se in una nazione o in un continente il tasso di vaccinazione nell'intera popolazione scende sotto i valori considerati minimi efficaci (< del 95 % secondo l'OMS).

La recente recrudescenza dell'intensità di casi di morbillo in Italia e in Romania negli ultimi tre anni è stata proprio causata dall'abbassamento della guardia delle autorità sanitarie. Infatti, la non obbligatorietà del vaccino per il morbillo, rosolia, parotite ha fatto scendere il tasso di vaccinazione a valori compresi tra 85-90 % e quindi non ottimali.

Per questi motivi nel 2017 in Italia è stato segnalato un numero di casi di morbillo di circa 5.000 con quattro morti ⁽²¹⁾. Nel 2018 nonostante l'introduzione

da alcuni mesi dell'obbligatorietà del vaccino contro il morbillo il numero dei casi a fine ottobre è stato di oltre 2500 con due morti. La metà dei casi italiani si è evidenziata in Sicilia e un piccolo focolaio è avvenuto anche in Friuli-Venezia Giulia. Circa 200 sono stati i casi di morbillo in operatori sanitari del Servizio Nazionale nel 2017.

L'efficacia può essere dimostrata anche con studi randomizzati controllati come è stato fatto per la vaccinazione antipolio nei decenni precedenti o contro lo pneumococco in uno studio condotto recentemente su 84.000 anziani vaccinati e relativo gruppo di controllo dei non vaccinati secondo Weinberg et al. 2015 ⁽²²⁾. I dettagli di questo studio saranno ripresi nei capitoli successivi di questo lavoro. Esistono poi altri metodi per stabilire l'efficacia di un vaccino.

Un sistema è di controllare l'incidenza e prevalenza di malattia infettiva prima e poi dopo l'introduzione di un vaccino nell'intera popolazione. T

utti gli studi hanno dimostrato chiaramente che dopo l'introduzione del vaccino in una determinata area di popolazione i casi si sono ridotti in modo significativo. Ricordiamo la situazione epidemica dell'epatite B in Italia ora quasi scomparsa dopo l'introduzione obbligatoria del vaccino anti epatite B nel 1990 ⁽²³⁾.

Un altro metodo può essere di stimare il rischio relativo di malattia ovvero calcolare il rapporto tra incidenza di malattia nei vaccinati rispetto ai non vaccinati. Inoltre si può considerare anche un altro aspetto fondamentale per alcune infezioni, cioè che la vaccinazione può indurre nella popolazione una riduzione della circolazione di un agente microbico e quindi ridurre lo stato di portatore sano.

Questo è stato dimostrato in studi epidemiologici sulla diffusione della circolazione di alcuni batteri come lo pneumococco e il meningococco.
(vedi pagine successive).

EFFETTI COLLATERALI DEI VACCINI E VALUTAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

Dopo la commercializzazione

dei vaccini come di qualunque farmaco, è compito dell'industria farmaceutica produttrice, ma anche delle autorità sanitarie dei singoli Stati, inviare i report sui possibili rischi.

Questi eventi sono inviati ad autorità indipendenti che devono valutare se i casi di reazioni avverse segnalati sono da attribuire realmente ai vaccini o alla casualità.

L'AIFA (agenzia italiana del farmaco) per l'Italia riceve le segnalazioni di eventi avversi finalizzati a evidenziare eventuale nesso di casualità tra questi eventi e la vaccinazione.

La valutazione del nesso di casualità tra vaccinazione ed evento avverso è fondamentale per la sicurezza di un vaccino. In genere le gravi reazioni avverse da vaccino sono molto basse.

Per validare un evento come causato da vaccino si devono valutare i seguenti aspetti: la reazione deve essersi verificata entro pochi minuti dalla vaccinazione (anafilassi o shock in particolare in caso di vaccino per via i.m. o s.c.). Se la reazione grave si verifica dopo giorni o settimane è poco probabile che sia stata responsabile la vaccinazione, tranne che nei casi di vaccini vivi attenuati nei quali la replicazione del virus può verificarsi a distanza di alcuni giorni causando reazioni al sistema nervoso centrale o periferico oppure inducendo una malattia attenuata.

Inoltre in casi di reazioni avverse il ceppo del virus isolato deve essere identico, come da sequenza ottenuta del genoma virale, a quello originale del vaccino, mentre se la composizione del virus è diversa (sequenza di un virus selvaggio) si tratterà di un'infezione naturale. In passato ci sono stati casi d'infezioni naturali da virus polio o di parotite epidemica o rosolia causate dai vaccini con virus attenuati.

Un'altra documentazione è determinata da eventi

avversi al rechallange della vaccinazione che si possono manifestare dopo questa procedura di verifica.

Infine negli studi clinici di massa, la popolazione vaccinata non deve avere eventuali eventi avversi in numero maggiore significativo rispetto ai non vaccinati (esempio casi di encefalite, casi di modificazioni ematologiche, o altri sintomi o malattie rilevanti).

Occorre sempre però valutare i rischi da vaccino in confronto a quelli della malattia naturale e da anni gli eventi negativi della malattia naturale sono di gran lunga maggiori rispetto a quelli dei vaccini. Ad esempio i rischi di encefalite da vaccino sono 1000 fino a 10.000 volte inferiori rispetto a quelli indotti dalla malattia ⁽²⁴⁾.

Lo scopo attuale è comunque quello di ridurre gli effetti collaterali senza creare però vaccini che con una minore efficacia.

I moderni vaccini basati sul DNA sono formati da molecole o piccoli aggregati molecolari che si trovano sulla superficie esterna dei microbi e sono capaci di indurre una memoria immunologica diretta verso le strutture critiche dei microbi e possibilmente anche comuni a eventuali diversi serotipi. (vedi i vaccini contro lo pneumococco o il meningococco C).

Altri argomenti importanti da divulgare nella popolazione generale e in particolare ai vaccino scettici, sono rappresentati dai metodi di valutazione epidemiologica tra cui ricordiamo la scomparsa del vaiolo dal 1979 avvenuta dopo decenni di vaccinazione antivaiolosa e la riduzione delle malattie dopo campagne di vaccinazioni di massa.

Più recentemente vanno ricordati sia la forte riduzione della polio in europa e nord america, sia l'efficacia della vaccinazione anti pneumococcica nel ridurre la polmonite in anziani. I trial clinici controllati sono stati fondamentali nella riduzione dei focolai epidemici anche contro malattie a diffusione epidemica (rosolia, morbillo, infezione da HPV, pertosse).Purtroppo la lotta contro altre malattie infettive letali e diffuse come la tubercolosi, la malaria

e l'infezione da HIV non è ancora finita⁽²⁵⁾.

I successi recenti riguardano anche l'infezione da HPV che ha permesso di ridurre la circolazione del virus ma limitatamente ai ceppi inclusi nel vaccino.

Questo dato non è solo importante per il controllo del carcinoma della cervice uterina, ma sembra proteggere anche altri tipi di neoplasie (cancro del retto e del collo) correlati a questo virus.

La riduzione dei casi è sensibile nei casi di tumore dovuti ai ceppi 16 -18 e 6-11 contenuti nel vaccino HPV tetravalente ⁽²⁶⁾.

VACCINI ANTI PNEUMOCOCCICI

Ora tratteremo alcune vaccinazioni importanti che non sono effettuate in modo ottimale forse perché non se ne capisce l'importanza.

Molte persone pensano che lo pneumococco causi solo la polmonite e l'attenzione di medici è prevalentemente rivolta a prevenire e curare questa malattia di organo. Ricordiamo che lo pneumococco può causare una polmonite batteriemica ma anche una forma non batteriemica o non diffusiva, altrettanto grave.

Inoltre questo germe può provocare una sepsi e localizzarsi in vari organi e apparati causando meningite, artrite, otite, pleurite, sinusite e bronchiti. Orbene tutte queste infezioni possono essere prevenute da vaccini contro lo pneumococco.

Ricordiamo che la polmonite è la quarta causa di morte nel mondo e che nei paesi sviluppati il 95 % delle morti per polmonite, avviene in persone in età > di 65 anni a causa di un difetto immunitario (nei fagociti e linfociti T) presente in persone anziane. Inoltre le epidemie influenzali causano un aumento delle polmoniti batteriche.

Tutti questi fenomeni possono essere prevenuti dalla vaccinazione anti pneumococcica. Negli anni scorsi l'introduzione del vaccino eptavalente (PCV-7) è stata in grado di ridurre la scomparsa dei sierotipi PCV7

nelle meningiti da pneumococco (-73 %). Inoltre si sono ridotte le polmoniti invasive nel 90 % dei casi e si è registrata una riduzione dello stato di portatore sano dello pneumococco del 97 %.

Si è anche avuta una riduzione della meningite da Pneumococco nel 20 % e della polmonite in comunità in modo significativo rispetto ai controlli non vaccinati.⁽²⁷⁾

Abbiamo già ricordato l'importanza della prevenzione della polmonite con vaccini anti pneumococcico PCV 13.

Infatti, lo studio multicentrico randomizzato contro placebo in 84.496 in anziani ha documentato: riduzione del 46 % della polmonite acquisita in comunità, riduzione del 35 % della polmonite non batteriemia e non invasiva, riduzione del 75% della polmonite invasiva, mentre non è stata notata alcuna efficacia nella riduzione della polmonite causata da altri microbi o una riduzione dei decessi nei due gruppi (vaccinati e placebo)⁽²²⁾.

E' probabile che questo mancato effetto sulla letalità sia dovuto all'impiego massiccio di antibiotici particolarmente efficace in uno studio controllato nel quale i medici erano, preallarmati sulla salute delle persone arruolate nel trial.

Il vaccino PCV 13 in altri studi si è dimostrato efficace nel ridurre la polmonite in bambini e ancora la riduzione della polmonite in comunità, la riduzione delle infezioni basse vie respiratorie e quella della colonizzazione nasofaringea da *S. pneumoniae* in entrambi i gruppi di età⁽²⁸⁾.

E' stato rilevato che la vaccinazione anti pneumococcica induce la formazione di anticorpi neutralizzanti in bambini e questi possono evitare l'infezione naturale causa di diarrea in un caso su 10 malati, di otite media 1 su 10 bambini malati, di polmonite 1 su 50, di convulsioni 1 /100, di trombocitopenia 1 /1000, di encefalite acuta 1 su 2000 e infine di panencefalite sclerosante 10 casi su 1 milione di malati.

Va anche ricordato che la vaccinazione anti pneumococcica secondo lo studio Capita, la stima

del costo qualità vita e risparmio per caso è stata di € 2900 in anziani e di € 3100 in persone con età < 18 anni⁽²⁹⁾.

Un problema attuale è quello della vaccinazione anti pneumococcica in anziani con vaccino PCV 13 e ci si domanda se deve essere effettuata come sostengono alcuni solo con mono somministrazione o in alternativa con una dose da ripetere ogni 5 anni.

Da uno studio di Frank pubblicato su *Vaccine*⁽³⁰⁾ sono stati esaminati 1119 soggetti dopo 5 anni dalla prima vaccinazione. Il livello di attività opsonica fagocitica antipolisaccaridica era diminuito nei mesi precedenti la seconda vaccinazione rispetto alla fase iniziale dopo la prima dose ed è ripristinato dopo la 2 vaccinazione.

Gli autori concludono che la rivaccinazione è sicura e senza complicanze e che viene potenziata la risposta memoria. Gli autori auspicano l'introduzione sempre di una dose di richiamo. Un'altra possibilità è quella della doppia vaccinazione PCV 13 e PV23 da utilizzare in particolare in anziani e con attesa di vita di almeno 10 anni.

Recenti studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di effetto booster in grado di coprire alcuni sierotipi non compresi nel PCV 13 e di potenziare immunità dei sierotipi compresi nel PCV 13.

La vaccinazione con PCV 23 deve essere fatta dopo circa un anno dalla PCV 13. Secondo recenti raccomandazioni del CDC il vaccino PCV 13 deve essere seguito dal PCV 23 dopo circa 6-12 mesi almeno in persone immunocompetenti con età > 65 anni⁽³¹⁾. Invece nelle persone immunocompromesse come sono i soggetti sottoposti a trapianto di midollo osseo è stato dimostrato che l'immunità specifica contro lo pneumococco non è completamente mantenuta oltre una decade, indipendentemente dalla presenza di GVH⁽³²⁾.

La scelta di usare la doppia vaccinazione e in particolare quella con PCV 13 e poi PCV 23 è anche giustificata dal diverso tipo di immunità che si può evocare. Infatti, il vaccino PCV23, composto di polisaccaridi capsulari inattivati copre più

sierotipi rispetto al PCV 13 e induce un'immunità T indipendente, ma manifesta una carenza nell'evocare memoria immunitaria.

Per contro il PCV13 induce un'immunità T dipendente, evoca una memoria immunologica con effetto booster immunitario e ha una maggiore efficacia sull'invasività.

Sono anche state proposte molecole in grado di modulare la risposta immunitaria in aiuto ai vaccini come il pidotimod che sarebbe in grado di stimolare le cellule dendritiche e i macrofagi e in genere l'immunità innata ⁽³³⁾.

Tuttavia la maggior parte delle pubblicazioni su questo immunomodulante è stata pubblicata in riviste internazionali con basso valore d'impatto e con risultati poco convincenti.

Ma la situazione più negativa che riguarda il vaccino anti pneumococcico è riportata dallo studio Pnevvue in Italia. Secondo questa indagine, promossa da industria farmaceutica, risulta che non ci sono informazioni adeguate nella popolazione generale e nella classe medica.

Il 42 % delle persone non sa che la polmonite può essere prevenuta dal vaccino e solo il 20 % sa che esiste un vaccino specifico per combatterla. Purtroppo lo studio riporta che solo il 5 % delle persone a elevato rischio di polmonite si è vaccinato.

Il 45 % dei non vaccinati non è mai stato informato dai medici. In Italia il tasso di vaccinazione contro lo pneumococco è del 4 % contro il 12 % della media europea. E' noto che il 90 % delle persone seguirebbe le raccomandazioni dei medici di famiglia, ma questi in gran maggioranza non adempiono quanto sopra.

Purtroppo anche gli specialisti oncologi, pneumologi, reumatologi e infettivologi non si sono molto prodigati nella promozione di questo vaccino e recentemente c'è stata una polemica sulla stampa sanitaria perché i medici di famiglia hanno accusato questi specialisti di non vaccinare le persone a rischio per influenza e polmonite.

VACCINI ANTI PNEUMOCOCCICI

Il problema della vaccinazione è legato apparentemente a fenomeni che agli occhi dell'opinione pubblica sono difficilmente comprensibili:

- a) la vaccinazione è un atto di medicina preventiva, somministrato a persone che stanno bene per prevenire un ipotetico rischio di contagio.
- b) la vaccinazione comporta un minimo rischio e quindi va sempre spiegato il discorso rischio beneficio che si potrà avere evitando la malattia naturale.
- c) La vaccinazione pur essendo un atto individuale acquista grande importanza se diventa collettivo e con estensione a una percentuale elevata della popolazione > 95 %. (immunità di comunità).
- e) la vaccinazione se deve essere di massa richiede leggi o circolari che la rendono obbligatoria o comunque prescritta e questo può turbare la vita privata del singolo individuo.
- f) La vaccinazione in particolare nei bambini comporta alcuni minimi disagi che costringono comunque le persone a spostarsi di casa, prendere appuntamenti, modificare la loro attività quotidiana.
- g) alcuni vaccini non sono gratuiti ma devono essere acquistati ed altri come quello contro la polmonite o l'herpes zoster sono non sono gratuiti e sono anche costosi.
- h) la vaccinazione comporta un dibattito acceso nei mass media e un confronto da parte dei medici con i loro assistiti che spesso richiamano notizie infondate apparse su internet contro le evidenze scientifiche indicate da alcuni medici pro vaccini che compaiono in rete ⁽³⁴⁾.
- i) I primi a sottoporsi alle vaccinazioni dovrebbero essere i medici ma questo non avviene perché solo il 40 % dei medici ha effettuato le vaccinazioni fondamentali e in particolare non sono coperti dalle

infezioni come morbillo e influenza.

Per questi motivi l'attuale Ministro della Salute Grillo sta pensando di proporre un'obbligatorietà per tutti i medici che lavorano nella sanità pubblica.

l) L'OMS ci informa ogni anno che nel mondo ci sono fra i 2 e 3 milioni di bambini salvati dalla morte grazie ai vaccini e complessivamente almeno 21 milioni di bambini non vaccinati (1 su 5). A fronte di vaccini che hanno una copertura elevata > 95 % (tetano, difterite, pertosse, poliomielite) altri vaccini sono praticati in misura inferiore e quindi non utili per immunità di comunità.

Tra questi ricordiamo il morbillo (< 90 %), il vaccino anti pneumococco (solo il 25 % dei bambini lo riceve) e l'*Hemophilus influenzae* (52 %) e il Rotavirus (18 %).

In futuro non dovremo solo occuparci di vaccini contro le malattie infettive, ma anche aprire una nuova sfida contro alcuni tumori.

E' noto che la vaccinazione contro l'infezione HPV è in grado di prevenire alcuni tumori della cervice, del retto e del collo. L'epatite B può essere prevenuta con il vaccino anti epatite B in grado di evitare successivamente l'epatite cronica, la cirrosi epatica e il tumore del fegato.

La sfida globale è quella di combattere le inique e pericolose disuguaglianze di salute nelle diverse aree del mondo.

IN CONCLUSIONE Gli argomenti a favore dei vaccini riportati dalla letteratura scientifica internazionale sono numerosi, indiscutibili e evidenti e documentati sia dalle dimostrazioni immunologiche che dagli studi epidemiologici sulle malattie infettive pre e post l'era dei vaccini.

I ciarlatani della scienza possono e devono essere messi a tacere dai veri scienziati.

Uno degli impegni della Simedet è proprio questo.

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control and Prevention: www.cdc.gov/vaccines, 2017
2. Vaccine Safety Net, <http://www.vaccinesafetynet.org/>, 2017
3. Sok D, Burton DR. Recent progress in broadly neutralizing antibodies to HIV. *Nat Immunol. Review* 2018;19(11):1179-1188
4. D'Amelio E, Salemi S., D'Amelio R. Anti-infectious vaccinations in historical perspective. *Int. Rev. Immunol* 2015 25:1-32
5. Salemi S. D'Amelio R. Are anti-infectious vaccinations safe and effective in patients with autoimmunity? *Int Rev Immunol* 2010 29 :270-314
6. Abbas K Lichtman AH Pober JS. *Immunologia cellulare e molecolare IV edizione Piccin Padova* 2002
7. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med* 2015;21:698-708
8. Neschacova Z Bystricky S. B -cells-ontogenesis and immune memory development. *Gen Physiol Biophys* 2011; 30 :1 10
9. Janeway Jr CA Approaching the asymptote? evolution and revolution in immunology, Cold Spring Harbor Symp Quantitative Biol. 54:1.1989
10. Turner M.W Glynn L.E., Steward W Eds *Immunochemistry : An advanced Textbook Wiley, Ciches-ter* 1977
11. Pleschka S. Overview of influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol. Review* 2013;370:1-20, 1007-2012
12. Tanaka M, Ishige A, Yaguchi M et al. *J Immunol Methods*. 2018 ; 10.1016-1023 Development of a simple new flow cytometric antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) assay with excellent sensitivity.
13. Pardi et al, Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination, *Nature* 543:248, 2017
14. Rappuoli R., Aderem A, A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria, *Nature* 463:469 (2011)
15. Quaglini E et al, Electroporated DNA vaccine clears away multifocal mammary carcinomas in Her-2/neu transgenic mice, *Cancer Res* 64:2858, 2004
16. Rappuoli R, Reverse Vaccinology, *Curr Opinion Microbiol* 3:445, 2000

17. Ebisawa I, *The encounter of Gaston Ramon (1886-1963) with formalin: A biographical study of a great scientist. Kitasato Archives of Experimental Medicine* 60:55 (1987)
18. Medzhitov R, *Approaching the Asymptote: 20 Years Later, Immunity* 30:766,2009
19. Mantovani A, *Immunità e Vaccini Mondadori Milano* 2016
20. Quaglino E et al, *Electroporated DNA vaccine clears away multifocal mammary carcinomas in Her-2/neu transgenic mice, Cancer Res* 64:2858 2004
21. Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità dati epidemiologici malattie infettive 2018
22. Weinberger DM, Bruhn CA, Shapiro ED, *Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. N Engl J Med* 373:92,2015
23. Weinberger GA, Szilagyi PG, *Vaccine epidemiology: efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap, J Infect Dis*, 201: 1607 (2010)
24. CDC - WHO rischi da vaccino Center for Disease Control and Prevention, Measles: <https://www.cdc.gov/measles/about/complications.html>,2015
25. Centers for Disease Control and Prevention: www.cdc.gov/vaccines 2017
26. Seyferth ER1, Bratic JS, Bocchini JA Jr. *Human papillomavirus epidemiology and vaccine recommendations: selected review of the recent literature. Curr Opin Pediatr.* 2016 28(3):400-6
27. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C et al. *Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014 ;63:822-5
28. Orsi A1,, Ansaldi F,Trucchi CR et. al. *Pneumococcus and the Elderly in Italy: A Summary of Available Evidence Regarding Carriage, Clinical Burden of Lower Respiratory Tract Infections and On-Field Effectiveness of PCV13 Vaccination. Int J Mol Sci.* 2016 Jul 15;17(7)
29. Isturiz RI, Webber C. *Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPITA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:1825-7
30. Frank R.V. *immunogenicity and safety of a second administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine 5 years after initial vaccination in adults 50 years or older Vaccine* 2016; 34, 3454 -62
31. Daniels CC1, Rogers PD2, Shelton CM3. *A Review of Pneumococcal Vaccines: Current Polysaccharide Vaccine Recommendations and Future Protein Antigens. J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016 ;21:27-35
32. Gabrielson JF . *Failure to maintain pneumococcal immunity after 10 years of bone marrow transplant. Bone marrow trasnplant.* 2015: 978-83
33. Ferrario BE, Garuti S.,Braidò F. et al *Pidotimod.State of the art Clin Mol Allergy* 2015 ;23 ,1186-90
34. Burioni R, <https://it-it.facebook.com/robertoburioniMD/> (2017b)