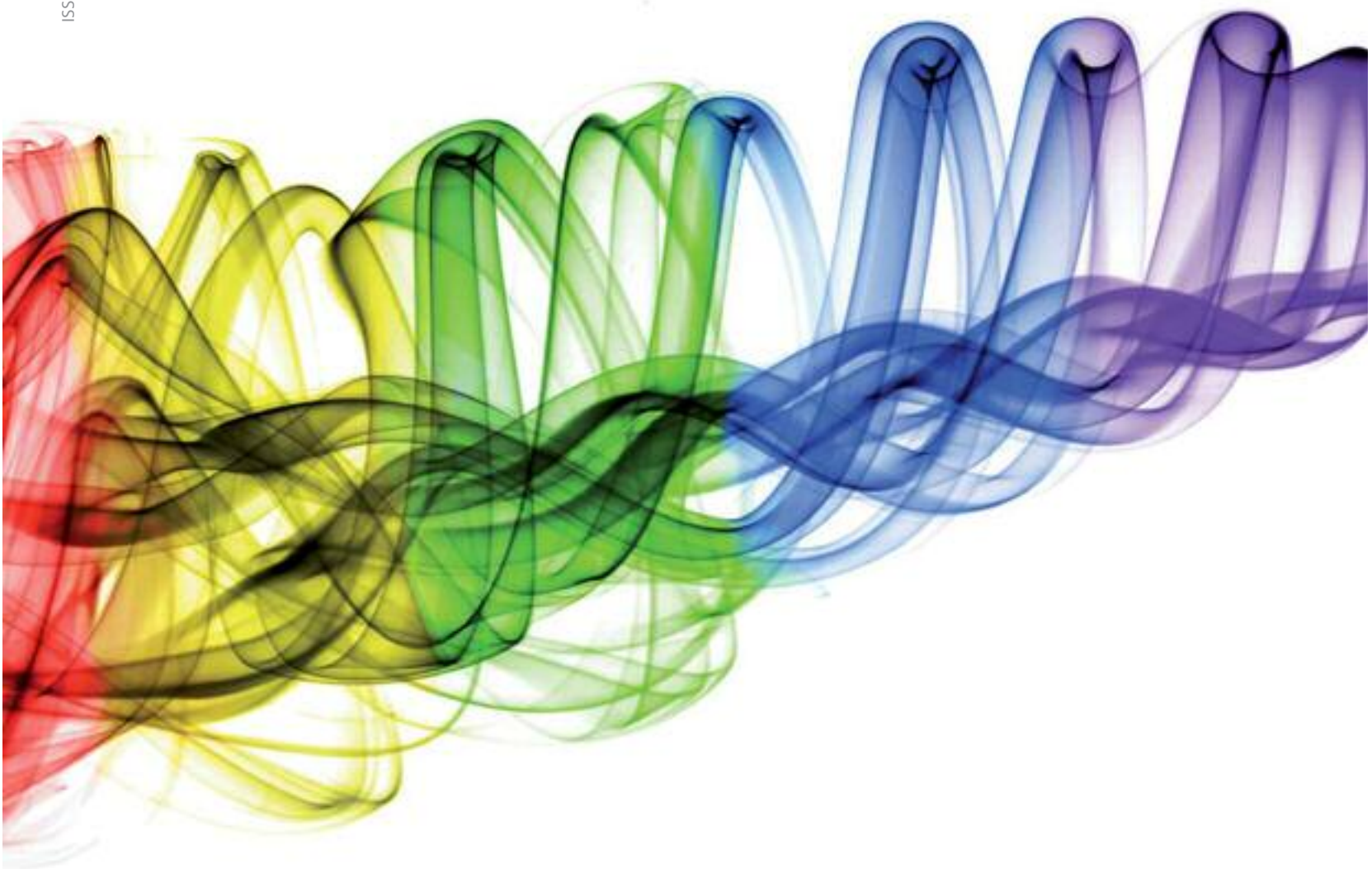


VACCINARE

Oggi & Domani

Vol. VI - Fasc. 4 - Anno 2015

ISSN 2038-2995



VACCINARE

Oggi & Domani

Trimestrale
Volume VI - Fascicolo 4 - anno 2015

ISSN 2038-2995

Direttore Scientifico
Nicola Principi

Segretaria di Redazione
Susanna Esposito

Comitato di Redazione
Chiara Azzari, Paolo Bonanni,
Giampietro Chiamenti, Paolo Durando,
Antonio Ferro, Milena Lo Giudice,
Fabrizio Pregliasco, Rocco Russo,
Francesco Vitale

Comitato Scientifico
Marta Ciofi degli Atti, Daniela D'Alessandro,
Maurizio De Martino, Domenico De Mattia,
Gaetano Maria Fara, Roberto Ieraci,
Alessandro Maida, Gian Luigi Marseglia,
Alessandro Plebani, Alberto Tozzi

Direttore Responsabile
Maurizio Cuzzolin



CUZZOLIN Srl
Trav. M. Pietravalle, 4 - 80131 Napoli
Telefono +39 081 5451143
Fax +39 081 7707340
cuzzolineditore@cuzzolin.it
www.cuzzolineditore.com

Redazione
CUZZOLIN Srl
Trav. M. Pietravalle, 4 - 80131 Napoli
Telefono +39 081 5451143
Fax +39 081 7707340
cuzzolineditore@cuzzolin.it
www.cuzzolineditore.com

Registrazione n 29 del 12.04.2010
del Tribunale di Napoli

Stampa
Officine Grafiche Francesco Giannini & Figli
S.p.A. (Na)

Abbonamento annuo
€ 30,00

Indice

Pag. 75

RUOLO DELLE LINEE GUIDA E DEI CALENDARI VACCINALI IN TEMA DI MEDICINA DIFENSIVA RISPETTO ALLA LEGGE SULLA COLPA LIEVE

Renato Savastano

Pag. 78

EPATITE B: PERCHÉ VACCINARE NEL PRIMO ANNO DI VITA?

*Clementina Canessa, Leila Bianchi, Francesca Lippi, Federica Ghiori,
Francesco Nieddu, Chiara Azzari*

Pag. 85

ANALISI DELL'EFFICACIA DEI VACCINI PNEUMOCOCCICI: CONFRONTO TRA L'UTILIZZO DEI CORRELATI SIEROLOGICI DI PROTEZIONE E LA VALUTAZIONE DELLO STATO DI PORTATORE

Susanna Esposito, Mara Lelii, Nicola Principi

Pag. 91

LE NUOVE SCHEDULE HPV

Claudio Simeone, Maria Majorana, Angela La Marca, Rocco Russo

RUOLO DELLE LINEE GUIDA E DEI CALENDARI VACCINALI IN TEMA DI MEDICINA DIFENSIVA RISPETTO ALLA LEGGE SULLA COLPA LIEVE

Renato Savastano

Pediatra di famiglia, Vicenza

La vaccinazione rappresenta uno dei più efficaci strumenti di prevenzione primaria per prevenire le malattie infettive e le loro conseguenze in termini di mortalità e morbilità.

Tutta la letteratura internazionale qualificata è ormai concorde nel ritenere tale pratica sanitaria uno fra i più importanti interventi in sanità pubblica.

Tralasciando in questa sede il valore scientifico, etico e sociale di questo importante intervento sanitario, valutiamo, sotto un profilo eminentemente giuridico, quale sia, in ambito vaccinale, l'obbligazione del sanitario in relazione all'applicazione delle linee guida, in particolare dopo l'entrata in vigore della legge Balduzzi.

Nel 1999 la Conferenza Stato-Regioni approva il primo Piano Nazionale Vaccini a valere su tutto il territorio nazionale, e successivamente include la profilassi delle malattie infettive tramite le vaccinazioni nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) definiti dal D.P.C.M. del 29/11/2001 All.1.

A questi fanno seguito molti altri interventi legislativi finalizzati a favorire la programmazione, omogeneizzazione e massima diffusione dei vaccini di provata efficacia e sicurezza: Piano Sanitario Nazio-

nale 2003/05; Intesa Stato Regioni 2005: Piano Sanitario Nazionale per l'eliminazione del morbillo e rosolia congenita 2003/07; Piano Nazionale Vaccini 2005/07, per giungere all'ultimo piano varato dalla Conferenza Stato-Regioni il 22/02/2012: Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale che si propone, fra l'altro, *“di armonizzare le strategie vaccinali in atto nel nostro Paese, al fine di garantire equità nella prevenzione delle malattie suscettibili di vaccinazione, superando i ritardi e le insufficienze presenti ed assicurando parità di accessi alle prestazioni vaccinali da parte di tutti i cittadini”*.

Da quanto molto succintamente su riportato, si comprende quale rilievo e quale crescente attenzione il legislatore abbia dato al ricorso alla pratica vaccinale, nell'obiettivo di garantire la tutela della salute dei cittadini quale diritto inviolabile, costituzionalmente garantito.

È pertanto evidente che lo Stato, poiché è tenuto a dare applicazione alla legge istitutiva del SSN (L. n. 833/78) in particolare *“attribuendo effettività al precetto dell'art.32 della Costituzione, attraverso la previsione di un sistema ispirato al principio della partecipazione democratica all'attuazione dello stesso servizio sanitario (art. 1 c. 3), di tutela indifferenziata*

(artt. 1 e 3) e globale (art. 2) anche tramite l'individuazione e la fissazione in sede di approvazione del Piano Sanitario Nazionale (art. 53), dei livelli delle prestazioni sanitarie che devono essere comunque garantite a tutti i cittadini (art. 3)”. Cass Civ. Sent. n. 6243/15, provveda attraverso il SSN a garantire ai propri cittadini la copertura vaccinale più efficace possibile.

A loro volta le Aziende Sanitarie, che sono tenute in concreto a provvedere all'erogazione dei LEA ai cittadini, secondo gli obiettivi e i contenuti del Piano Sanitario Nazionale, svolgono tale funzione ricorrendo al personale dipendente e/o convenzionato.

L'esecuzione delle vaccinazioni avviene infatti per lo più negli ambulatori pubblici a cura di personale dipendente (assistenti sanitari e medici igienisti), a volte viene affidata al pediatra di famiglia, mentre nella grande maggioranza dei casi viene tecnicamente eseguita da personale dipendente e promossa attraverso la funzione partecipativa ed informativa del pediatra di famiglia in occasione della visita prevaccinale e dei bilanci di salute.

Infatti, come viene ribadito nell'Osservatorio sulla salute delle Regioni Italiane: *“Le azioni di comu-*

nicazione dovrebbero essere parte integrante di ogni programma di promozione delle vaccinazioni ed essere basate sulle migliori evidenze disponibili, sui dati di efficacia e sicurezza dei vaccini ed essere adeguate alla capacità di comprensione e di elaborazione dei messaggi da parte delle famiglie e dei soggetti. L'importanza di figure quali il pediatra di famiglia viene sottolineata ai fini del controllo dello stato vaccinale e del counseling per il recupero di eventuali ritardi". Sia che gli sia attribuita una funzione di promozione, sia che debba eseguire personalmente l'atto vaccinale, il pediatra convenzionato che riveste un ruolo di sussidiarietà se non addirittura di sostituto della ASL, in vista dello scopo di soddisfare le finalità istituzionali del SSN, dirette a tutelare la salute pubblica (ex multis: Cass. 13/04/2011 n. 8457 e Cass. 6243/15) non può esimersi da questo compito né andare esente dai profili di responsabilità direttamente connessi a tali funzioni; anzi con l'evolversi degli interventi legislativi (d. leg. 229 e successivi) sono divenuti più stringenti i principi che devono essere considerati dagli Accordi collettivi ed ai quali devono conformarsi le convenzioni con i medici di MG ed i Pediatri di famiglia. Tali principi riguardano, tra l'altro, la necessità che le prestazioni da assicurare siano ricondotte ai LEA che le ASL hanno l'obbligo di erogare.

"Il diritto soggettivo dell'utente del S.S.N. all'assistenza medico generica ed alla relativa prestazione curativa, nei limiti stabiliti normativamente (dapprima dal PSN e poi dai LEA) nasce, dunque, direttamente dalla legge ed è la legge stessa ad individuare la ASL come soggetto tenuto ad erogarla, avvalendosi di "personale" medico alle proprie di-

pendenze ovvero in rapporto di convenzionamento (avente natura di rapporto di lavoro autonomo parasubordinato)". Nel caso di specie "si viene, quindi, a configurare a carico della ASL una obbligazione ex lege... che viene (in parte) adempiuta attraverso l'opera del medico convenzionato... operando questi per soddisfare gli scopi istituzionali della ASL". Cass. Civ 6243/15.

È quindi chiaro che, data la natura di LEA delle vaccinazioni indicate dagli attuali protocolli, siano esse obbligatorie o raccomandate laddove sia stato sospeso l'obbligo vaccinale, ed il conseguente obbligo delle ASL di erogare i LEA e di farlo attraverso i propri dipendenti e/o convenzionati, il pediatra di famiglia sia coinvolto nell'opera di sostegno, promozione, counseling ed eventualmente esecuzione (campagna antiinfluenzale ed altro) delle vaccinazioni previste. Le conseguenze legali a carico del pediatra nei casi di danno da vaccinazioni non sono molte e quasi tutte sono la conseguenza di responsabilità omissiva, mentre le condanne per accertamento di responsabilità colposa sono pressochè eccezionali.

Il procedimento che si attiva a carico del pediatra in occasione di danno vaccinale è però sempre molto lungo e anche se, come accennato, si risolve quasi sempre con esito favorevole, costringe il professionista a dotarsi di un legale, di un esperto consulente tecnico e spesso, dopo comunicazione alla propria Società assicurativa subisce la recessione di questa dal contratto con la conseguenza di dover attivare una nuova polizza a spese sicuramente maggiorate.

Oggi, in vigore della legge 189/2012, meglio conosciuta co-

me Legge Balduzzi, il procedimento può risultare più ridotto nei tempi con l'archiviazione già in fase pre dibattimentale, a patto che, nell'eseguire la sua prestazione, il sanitario si sia attenuto a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica nazionale ed internazionale. In tale caso, infatti il sanitario risponde dei danni solo in caso di dolo o colpa grave mentre l'errore medico che si configuri come colpa lieve, ove si siano seguite le linee guida, estingue il fatto illecito.

Per linee guida devono intendersi, secondo la definizione che ne è stata data dall'Istitute of Medicine degli Stati Uniti nel 2011, quei documenti che contengono raccomandazioni finalizzate ad ottimizzare l'assistenza al paziente, fondate su una revisione sistematica delle prove di efficacia e su una valutazione di benefici e danni di opzioni assistenziali alternative.

"Si ritiene oggi che nell'attività medica, retta da studi e leggi scientifiche, il risultato sia, se non dominabile, quanto meno governabile, attraverso il rispetto dello standard curativo (linee guida), salvo le specificità del caso di specie". Trib. Cremona Sez 1 Civ. Sent. 09/07/2014.

È bene precisare, infatti, che le linee guida non rappresentano standard precostituiti assoluti e che l'adattamento al caso concreto attraverso un ragionamento logico permette al sanitario di discostarsene motivatamente.

In altri termini, per semplificare, se un sanitario si rende responsabile di un danno ingiusto perchè omette di seguire una linea guida perchè non la conosce (imperizia) o perchè non se ne è curato (negligenza) sarà censurabile e dovrà

rispondere, se ritenuto colpevole, del danno procurato.

Al contrario se il medico decide di discostarsi per la peculiarità del caso concreto dalla linea guida, peraltro ben conosciuta, (perizia) adottando un comportamento diverso da lui ritenuto più favorevole in ossequio al principio di beneficenza, in quel caso ed in quel contesto (diligenza), non solo andrà esente da colpa ma il suo comportamento sarà in tutto assimilabile al modello professionale di riferimento atteso.

Le Linee guida più accreditate oggi sono quelle definite dalle Organizzazioni Internazionali quali il WHO (*World Health Organisation*) il CDC (*Center for Disease Control and Prevention*), l'ECDC (*European center for disease Control*) e l'EMA (*European Medicines Agency*) (1-4).

In fine il calendario Vaccinale per la vita 2014 frutto della collaborazione tra le Società scientifiche che si occupano di vaccinazioni: Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) la Federazione Italiana Medici pediatri (Fimp) la Federazione Italiana Medici di Medicina generale (Fimmg) e l'Istituto Superiore di Sanità, oltre ad essere il risultato di un'analisi scientifica approfondita e completa e ad offrire la miglior offerta vaccinale dal neonato all'anziano, rappresenta la miglior garanzia e tutela legale per il medico che vi si affida costituendo la più validata Linea guida per la promozione e l'esecuzione delle vaccinazioni.

Bibliografia essenziale

1. World Health Organization. WHO recommendations for routine immunization. Disponibile in: http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/
2. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Schedules, Disponibile in: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccination Schedule. Disponibile in: <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
4. European Medicines Agency. Vaccines Working Party. Disponibile in: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/C_HMP/people_listing_000023.jsp



EPATITE B: PERCHÉ VACCINARE NEL PRIMO ANNO DI VITA?

Clementina Canessa, Lella Bianchi, Francesca Lippi, Federica Ghiori, Francesco Nieddu, Chiara Azzari

Dipartimento di Pediatria Internistica

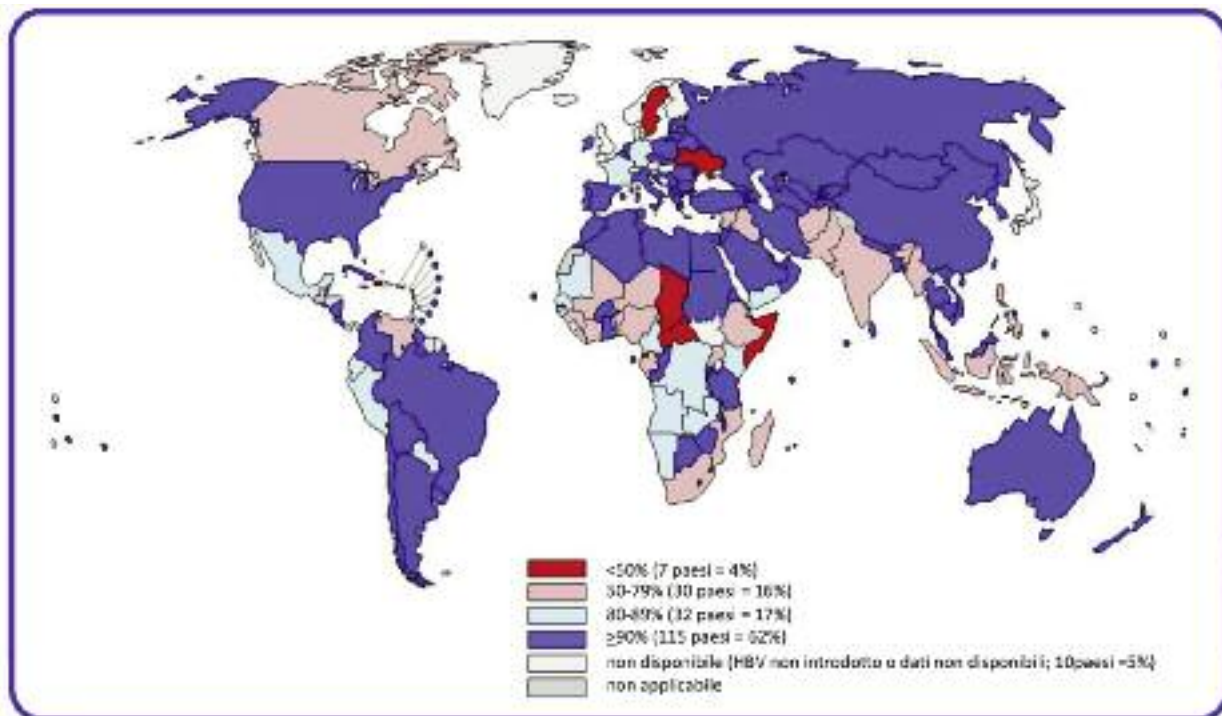
Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer e Università degli Studi di Firenze

L'epatite da virus B rappresenta una delle malattie infettive più diffuse nel mondo. Nonostante nelle ultime decadi l'adozione di misure preventive delle infezioni trasmesse per via parenterale e sessuale e lo screening degli emoderivati destinati alle donazioni abbiano ridotto la diffusione del virus, la vaccinazione rimane il principale

mezzo per controllare la trasmissione e prevenire la malattia. Il vaccino previene l'infezione acuta e soprattutto l'infezione cronica con le sue temibili conseguenze, rappresentate dalla cirrosi epatica e dal carcinoma epatocellulare (1). Nei vari paesi del mondo sono adottate diverse strategie, dipendenti dalla situazione epidemiolo-

gica locale e da fattori socio-economici. In accordo con le raccomandazione della WHO, il 93% dei paesi ha inserito il vaccino nei propri programmi di immunizzazione; ciò ha portato ad una sostanziale riduzione della malattia, del tasso di portatori HBsAg positivi e della morbilità e mortalità da HBV (Fig. 1).

Figura 1 Copertura vaccinale con 3 dosi per Epatite B nel mondo nell'anno 2014.
Fonte dei dati: WHO/UNICEF, Luglio 2015



La vaccinazione di routine in età infantile dovrebbe essere parte integrante dei programmi di immunizzazione in tutto il mondo, in quanto solo un'alta copertura fin dall'infanzia è in grado di diminuire drasticamente la prevalenza dell'infezione cronica. In particolare, la strategia migliore in termini sia di efficacia che di copertura vaccinale è la vaccinazione nel primo anno di vita. Le ragioni di questa scelta sono dettate dall'epidemiologia dell'infezione, dalle caratteristiche della malattia e dal funzionamento del vaccino.

Perché l'infezione è molto diffusa e può colpire tutte le età

La prima ragione per cui è consigliabile vaccinare nel primo anno di vita dipende dal fatto che l'infezione è estremamente diffusa. L'epatite B, infatti, costituisce uno dei più importanti problemi sanitari a livello mondiale.

Si calcola che vi siano nel mondo 2 miliardi di persone infette. Il numero dei portatori cronici è di circa 350 milioni, di cui il 20% è a rischio di morte prematura per patologia epatica.

L'infezione da HBV è causa infatti del 50% dei casi di epatocarcinoma. Ogni anno le morti nel mondo per cirrosi ed epatocarcinoma conseguenti all'epatite da virus B sono tra 500.000 e 700.000 (2, 3).

Vaccinando presto quindi, si protegge l'individuo da un'infezione che può contrarre a qualunque età, con conseguenze anche gravi. Se è vero che l'infezione è diffusa in tutto il mondo, in ogni area geografica l'infezione ha la pro-

pria epidemiologia e ha modalità di trasmissione prevalenti.

Ad esempio, nelle aree dove l'infezione è endemica – in cui più dell'8% della popolazione è HBsAg positiva e più del 20% è portatore cronico –, la via di trasmissione più frequente è dalla madre infetta al neonato al momento del parto, oppure per contagio interpersonale nella prima infanzia.

Si tratta delle aree dell'Africa subsahariana, il Sud Est asiatico, i paesi orientali del Mediterraneo, le isole del Pacifico meridionale ed occidentale, l'interno dell'Amazzonia ed alcune parti dei Caraibi. Nei paesi con bassa endemia (<2% della popolazione HBsAg positivo) – Australia, Nuova Zelanda, Nord e Ovest d'Europa e Nord America – la trasmissione sessuale e quella tramite aghi contaminati, in particolare nei tossicodipendenti, è la più diffusa.

Tuttavia in queste aree anche il contagio perinatale è rilevante, causando fino al 15% delle morti HBV-correlate (2).

Nelle regioni centro-meridionali e del Sud-Est asiatico, nell'Europa orientale e meridionale, nei paesi della Federazione russa e nella maggior parte del centro e sud America, l'epatite cronica da HBV ha una prevalenza moderata (>2 –<8 % della popolazione HBsAg-positiva) (2) (Fig. 2).

L'Italia ha una situazione epidemiologica peculiare in quanto è stato il primo paese industrializzato ad introdurre nel 1991 la vaccinazione di routine per HBV a tutti i nuovi nati nel primo anno di vita e a tutti i dodicenni nei primi 12 anni del programma vaccinale, allo scopo di ridurre e

poi, nel lungo termine, eliminare l'infezione.

Nel nostro paese, negli anni Ottanta, venivano notificati circa 11.000 casi sintomatici di epatite virale acuta all'anno (19/100.000 abitanti), 64.000 erano i casi di epatite cronica o cirrosi (prevalenza 112/100.000) e 3.400 i soggetti affetti da carcinoma epatocellulare (prevalenza 5.9/100.000).

Nel 1991 all'inizio della campagna vaccinale, grazie ai mutamenti sociali ed al miglioramento dei sistemi sanitari, i casi di epatite B erano scesi a 5 su 100.000 (1, 12 e 4 su 100.000 rispettivamente nei soggetti di 0-14 anni, 15-24 anni e maggiori di 25 anni).

Nel 2010, dopo 20 anni di vaccinazione di massa nell'infanzia, il tasso di casi notificati è sceso a 0.9/100.000 (0, 0,5 e 1.2/100.000 rispettivamente nei soggetti di 0-14 anni, 15-24 anni e maggiori di 25 anni) (Fig. 3).

La prevalenza di portatori cronici è oggi stimata intorno all'1%, mentre si attestava su valori di circa il 3% negli anni Ottanta.

Perché l'infezione diventa cronica soprattutto nei bambini

Un'altra ragione per cui è importante vaccinare il prima possibile è il fatto che i bambini, se pur in generale meno a rischio di contrarre l'infezione, mostrano il più alto tasso di cronicizzazione.

Questa avviene nel 90% dei neonati infettati al momento del parto, nel 30% dei bambini che si infettano nella prima infanzia e nel 6% di chi contrae l'infezione dopo i 5 anni (2, 3). La cronicizzazione è la base per lo sviluppo di cirrosi



Figura 2 Distribuzione dell'infezione da HBV nel mondo

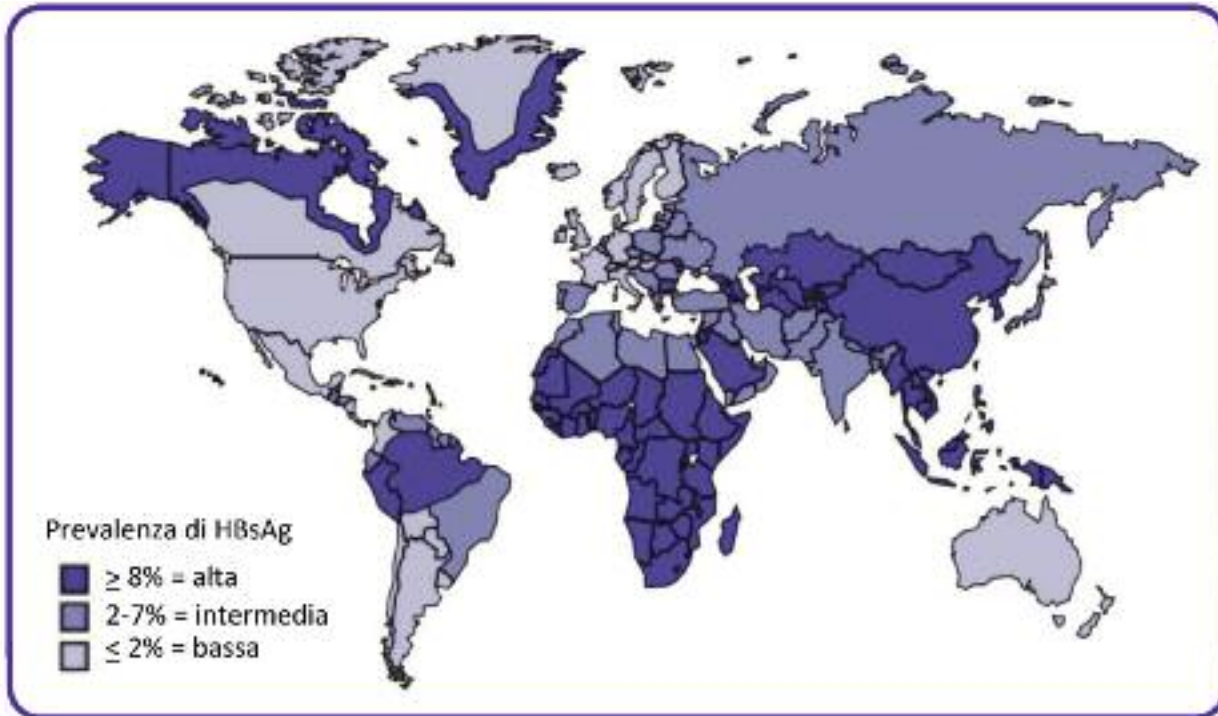
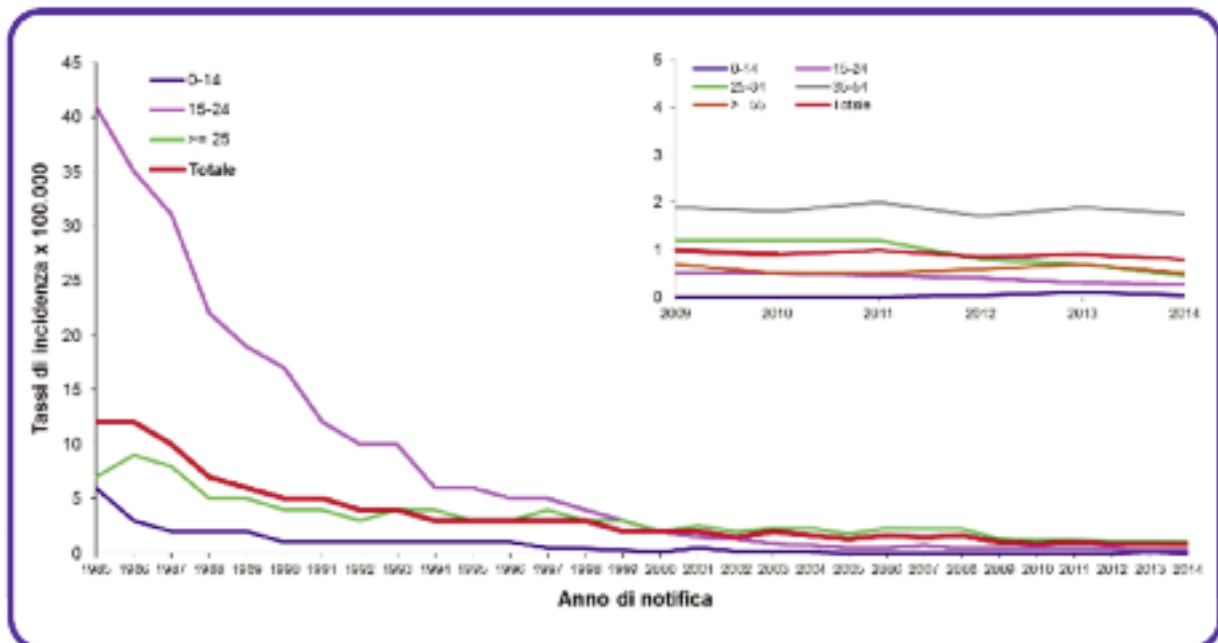


Figura 3 Tassi di incidenza (x 100.000) dell'epatite B per età ed anno di notifica. SEIEVA 1985-2014



ed epatocarcinoma. In sintesi, dopo 20-30 anni di infezione cronica, circa il 20-30% dei portatori sviluppa fibrosi epatica e poi cirrosi, che è la condizione predisponente all'80-90% di tutti gli epatocarcinomi.

Oltre all'infiammazione cronica e alla iperproliferazione, allo sviluppo del tumore contribuisce anche la capacità del DNA virale di integrarsi nel genoma dell'ospite.

Ciò comporta progressive alterazioni genetiche tra cui l'espressione di oncogeni.

Un altro fattore che entra in gioco è l'effetto sinergico dei carcinogeni di natura chimica con l'infezione cronica.

Si stima che i soggetti cronicamente infetti abbiano dal 15 al 25% di rischio di morte precoce per cirrosi e tumore da HBV.

Non solo il rischio di cronicizzazione, ma la prognosi dell'infezione in generale è strettamente correlata all'età: l'epatite acuta si manifesta solo nell'1% dei casi di infezione perinatale, nel 10% dei casi se contratta tra 1 e 5 anni e nel 30% se contratta dopo i 5 anni.

La forma fulminante si manifesta nel 0.1-0.6% dei casi totali, con una mortalità del 70%.

La probabilità invece che l'infezione da virus dell'epatite B sia clinicamente evidente nella fase acuta cresce con l'età, tanto che meno del 10% delle infezioni nel bambino determinano ittero, mentre tale evento si ha nel 30-40% degli adulti.

La probabilità di cronicizzazione non differisce tra i casi di infezione sintomatica o asintomatica (1).

Perché il rischio di cronicizzazione aumenta in condizioni di immunosoppressione

È preferibile vaccinarsi precocemente nell'infanzia anche perché l'infezione ha una maggior probabilità di cronicizzare in particolari condizioni di malattia. Diventa cronica infatti in circa il 40% dei pazienti emodializzati e fino al 20% dei pazienti con immunodeficienza. Se quindi un individuo fosse protetto fin dal primo anno di vita, eviterebbe tale rischio qualora si trovasse ad affrontare una di queste patologie.

Per proteggere tutte le fasce a rischio

Vaccinare nel primo anno di vita, è anche il modo migliore per proteggere tutti coloro che sono più a rischio d'infezione, sia nel presente che nel futuro.

A causa della biologia del virus e delle modalità di trasmissione infatti, certi soggetti sono più esposti al virus.

Questo è estremamente contagioso ed è trasmesso attraverso il contatto di cute e mucose con sangue o secrezioni infette (fluido seminale e vaginale).

Le modalità di trasmissione includono quella orizzontale intrafamiliare (per trasferimento in ambito familiare di piccole quantità di sangue o altri liquidi biologici da infetto a suscettibile), il contatto sessuale, quello per trasfusione di sangue o emoderivati contaminati e contagio tramite pratiche iniettive con aghi infetti.

Infatti l'infezione può essere trasmessa senza che avvenga neces-

sariamente il contatto diretto con un portatore, in quanto il virus sopravvive a lungo anche nell'ambiente esterno (1).

Infine un'altra modalità di trasmissione estremamente efficiente è quella verticale da madre infetta al momento del parto; più raro il passaggio transplacentare durante la gravidanza (3).

È possibile individuare, sulla base di tali considerazioni, dei gruppi di popolazione esposti a maggiore rischio di contrarre l'infezione, quali: il personale sanitario, in particolare quello dedito ad attività ad elevato rischio (prelievo di sangue, esecuzione di iniezioni, trattamento delle ferite, assistenza al parto, effettuazione di cure dentistiche, lavoro in pronto soccorso o servizio di emergenza, laboratorio, obitorio, esecuzione di procedure invasive a scopo diagnostico, stretto contatto con bambini o adulti con difficoltà di apprendimento o handicap intellettivi); i pazienti emodializzati, che divengono molto frequentemente portatori di HBsAg in quanto da un lato esposti a contaminazione con liquidi biologici infetti, ma dall'altro anche immunodepressi; gli omosessuali maschi, in cui è dimostrato che l'incidenza dell'epatite B è maggiore rispetto alla popolazione generale; i tossicodipendenti e i degenti in istituti per ritardati mentali.

Se tutti i soggetti fossero vaccinati fin dal primo anno di vita, nel futuro, qualora si trovassero ad appartenere ad una delle categorie sopraelencate, sarebbero protetti dall'infezione.



Perchè nella prima infanzia la risposta al vaccino è migliore

Una delle principali ragioni per cui è preferibile vaccinare nel primo anno è perchè in questa fase della vita il vaccino induce la migliore risposta immunologica.

Infatti la serie completa del vaccino induce un livello anticorpale protettivo in più del 95% dei soggetti, sia bambini che giovani adulti.

È dimostrato che il vaccino è efficace dal 80 al 100% nel prevenire l'infezione in chi riceve la serie completa (3).

Il livello di anticorpi protettivi nel tempo diminuisce ma, grazie alla memoria immunologica, i soggetti con bassi livelli sono comunque protetti dall'infezione, in quanto il contatto con il virus genera una risposta anticorpale efficace. Inoltre il caso di assenza di risposta anticorpale al booster non necessariamente significa suscettibilità al virus: uno studio condotto in Cina ha dimostrato che la protezione rimaneva alta anche 15-18 anni dopo un ciclo vaccinale di 4 dosi nonostante il 63% dei vaccinati non avesse più un livello di anti HBs protettivo, e tali anticorpi erano indosabili nel 28.7% dei partecipanti dopo una dose booster (4).

La protezione dura per almeno 22 anni: a tale distanza temporale infatti sono giunti gli studi di follow-up dei soggetti a rischio immunizzati negli anni '80 (6).

Sulla base dei dati attuali, considerando anche il ruolo potenziale di booster naturali, si può affermare che la protezione dura tutta la vita (3). Per tale ragione, nei bambini e adulti immunocompetenti non so-

no necessarie dosi booster nè test sierologici di routine per verificare lo stato protettivo (2, 3).

Tuttavia l'immunogenicità decresce con l'aumentare dell'età, vale a dire che il vaccino è meno efficace se somministrato in età adulta.

Infatti nei soggetti che si vaccinano dopo i 40 anni, la protezione scende sotto al 90%; a 60 anni, livelli anticorpali protettivi si ottengono solo nel 65-75% dei vaccinati (2).

Un recente studio ha analizzato la relazione tra età e sieroprotezione indotta dal vaccino, includendo soggetti sani di età maggiore a 20 anni vaccinati secondo lo schema 0, 1, 6 mesi in 11 studi diversi a partire dal 1996.

La sieroprotezione-definita come un tasso di anti HBsAg ≥ 10 mIU/ml- è stata rilevata nel 94.5% dell'intera popolazione variando da 98.6% negli adulti vaccinati tra 20 e 24 anni, a 64.8% in quelli vaccinati dopo i 65 anni. Secondo un modello predittivo il tasso di sieroprotezione si riduce statisticamente con l'età e rimane protettivo in più del 90% dei casi fino a 49 anni e in più dell'80% fino a 60 anni. Sono necessari ulteriori studi per verificare se gli ultrasessantenni potrebbero beneficiare di regimi con un numero di dosi maggiore o di dosi più alte di vaccino (5).

Vale la pena quindi vaccinare il prima possibile, per assicurare una protezione efficace e duratura nel tempo.

Perchè in caso di immunodepressione la risposta al vaccino diminuisce

Oltre agli adulti, anche i soggetti immunodepressi per varie ragioni potrebbero rispondere meno al vaccino, in particolare i pazienti con un'infezione da HIV in stadio avanzato, una malattia epatica cronica, l'insufficienza renale cronica, la celiachia ed il diabete (2).

In tali casi è necessario utilizzare dosi maggiori di vaccino o aumentare il numero delle dosi (3).

Inoltre è consigliabile verificare annualmente il livello anticorpale e somministrare la dose booster quando questo scende sotto 10 mIU/mL (3).

Il Gruppo di Consenso Europeo sulla vaccinazione per HBV raccomanda, in caso di riscontro di livello anticorpale non protettivo in questi soggetti, di ripetere un ciclo vaccinale con 3 dosi e di dosare gli anticorpi anti-HBs dopo 1-2 mesi dalla terza dose.

Nei pazienti HIV-positivi in particolare, fattori quali la carica virale, la conta dei linfociti CD4+, il sesso, l'età e il tipo e la durata della HAART influenzano la risposta al vaccino anti-HBV.

Negli stadi più avanzati di malattia, neanche una dose maggiore di vaccino sembra aumentare il tasso di sierconversione (6).

Come accennato in precedenza, tutti questi soggetti sono gli stessi che sono più a rischio di contrarre l'infezione e a rischio maggiore di cronicizzazione.

Vaccinando tutti nella prima infanzia, si eviterebbe, nell'eventualità di tali condizioni patologiche, una ridotta risposta e quindi un maggior rischio di infezione.

Perché è la strategia più vantaggiosa in qualunque contesto epidemiologico

Che la vaccinazione nel primo anno di vita è la migliore lo dimostrano anche le esperienze nei vari paesi, primo tra tutti il nostro.

In generale nel tempo, a partire dall'introduzione del vaccino, prima plasma-derivato e poi ricombinante, le raccomandazioni sono cambiate e si sono evolute da una strategia focalizzata sulle categorie a rischio alla vaccinazione di massa, seguendo le indicazioni della World Health Assembly che fin dal 1992 ha raccomandato di introdurre la vaccinazione di routine a tutti i bambini.

Fino al 2008, 177 paesi avevano introdotto il vaccino nei propri programmi nazionali di immunizzazione infantile, e circa il 69% della coorte di nati nello stesso anno avevano ricevuto 3 dosi.

Nel 2006, ultimo anno di cui sono disponibili i dati, circa il 27% dei nuovi nati nel mondo avevano ricevuto una dose di vaccino alla nascita (2). In Italia, come in altri paesi la vaccinazione infantile è stata inizialmente accoppiata a quella degli adolescenti.

Nel 2003, quando i primi vaccinati piccoli hanno raggiunto l'età di 12 anni, il programma di vaccinazione routinaria anti-epatite B dei dodicenni si è concluso. I risultati di tale scelta sono stati soddisfacenti. Da un punto di vista clinico, si è verificato un declino dell'incidenza di infezione in tutti i gruppi di età, soprattutto nelle coorti dei vaccinati (100%, 97%, 70% e 82% rispettivamente nelle fasce 0-14, 15-24, maggiori di 24 anni e nella popolazione generale dal 1990 al

2010), col contemporaneo raggiungimento di un'alta copertura vaccinale (95.8% nei bambini di 24 mesi vaccinati col ciclo completo di 3 dosi nel 2009).

È stato inoltre dimostrato che l'introduzione della vaccinazione universale è stata favorevole anche dal punto di vista economico nei primi 20 anni dall'introduzione.

In futuro, quando si ridurranno anche i casi di epatite cronica, cirrosi, carcinoma epatocellulare, i benefici clinici ed economici saranno ancora maggiori.

Si ritiene che se la vaccinazione in Italia continuasse ad essere promossa efficacemente, saremmo un paese candidato all'eliminazione del virus nel giro di poche decadi. L'Italia rappresenta quindi l'esempio di buona riuscita della vaccinazione di massa nel primo anno di vita.

Nei paesi ad altissima endemia, come Taiwan, è già possibile sperimentare l'impatto della vaccinazione infantile di massa sull'epidemiologia del tumore al fegato. Qui, dove il vaccino è stato introdotto nel 1984, l'incidenza media annuale di epatocarcinoma nei bambini tra 6 e 14 anni è scesa da 0.70/100.000 tra il 1981 e il 1986 a 0.57 tra il 1986 e 1990, e a 0.36 tra il 1990 e il 1994.

Parallelamente anche i tassi di mortalità si sono ridotti (7).

Una valutazione più recente ha mostrato che, a 20 anni dall'inizio della vaccinazione, l'incidenza di tumore epatico tra 6 e 19 anni nei bambini vaccinati alla nascita era significativamente più bassa rispetto ai non vaccinati (8).

Al momento i dati taiwanesi sono gli unici a disposizione riguardanti gli effetti sul tumore; tuttavia sono

in corso grandi trials in Qidong (Cina) e Gambia che a breve forniranno una stima dell'incidenza di epatocarcinoma nei giovani adulti prima e dopo l'introduzione del vaccino. Questi risultati sono un'ulteriore conferma dell'efficacia della vaccinazione di massa nella prima infanzia nel ridurre l'epatite cronica e l'epatocarcinoma da HBV.

Altre strategie possibili

Sicuramente la scelta del programma vaccinale dipende dalla situazione epidemiologica locale, da considerazioni economiche e da esigenze di programmazione.

Un'altra strategia possibile ad esempio è la vaccinazione dei neonati alla nascita, così da prevenire tutti i casi di infezione perinatale. Il rischio di infezione nel neonato partorito da madre che ha contratto l'epatite B negli ultimi due trimestri di gravidanza o da madre portatrice cronica infatti è elevato: se la madre è positiva sia per HBsAg che per HBeAg, dal 70% al 90% dei neonati si infetta in assenza di profilassi postesposizionale. Il rischio di trasmissione scende a 10% se la madre è positiva solo per HBsAg (3). Tale scelta potrebbe essere vantaggiosa nei paesi ad alta endemia, in cui il tasso di infezione perinatale è molto alto. Nei paesi invece in cui queste contribuiscono meno al carico totale di malattia, prima di attuare una simile decisione sarebbero da considerare la fattibilità e il rapporto costo-beneficio.

Alcuni stati hanno scelto di introdurre lo screening per HBsAg delle donne in gravidanza con immu-



nizzazione dei neonati da madre positiva, al posto della vaccinazione infantile di massa.

Questa strategia però non sarebbe fattibile nei paesi in via di sviluppo con un'alta prevalenza di malattia e nemmeno in altri paesi in cui lo screening in gravidanza è ben avviato (2).

Nelle aree ad endemia intermedia o bassa può essere ragionevole considerare strategie di catch-up destinate a gruppi di età più grande o a rischio, come supplemento alla vaccinazione di massa nell'infanzia. In tali contesti infatti una proporzione non trascurabile di casi è da attribuire ad infezioni acquisite da bambini più grandi, adolescenti e adulti (2).

Si potrebbero quindi ipotizzare delle strategie di catch-up limitate nel tempo destinate alle persone più grandi non vaccinate per ridurre più rapidamente l'incidenza dell'infezione (2).

Nei paesi ad alta endemia invece, una vaccinazione di massa ai bambini nel primo anno di vita riduce rapidamente la trasmissione del virus, in quanto la maggior parte dei casi di malattia sono quelli trasmessi dalla madre al neonato o contratta in epoca infantile.

Invece una strategia solo di recupero dei bambini più grandi e degli adulti avrebbe scarso impatto sulla malattia cronica in quanto la maggior parte di questi è già infetta (2). In tali contesti quindi l'inserimento del vaccino nei programmi di vaccinazione di routine dell'infanzia è il modo migliore per controllare l'infezione (9) Rimane certo che il vaccino è indicato anche per tutti i gruppi a rischio (2).

La vaccinazione esclusiva di queste categorie sarebbe insufficiente: infatti è importante per la protezione individuale, ma non elimina la trasmissione del virus. In conclusione, qualunque sia il contesto, per eliminare la trasmissione del HBV, devono essere contrastate le infezioni perinatali, quelle acquisite durante la prima infanzia, nell'adolescenza e in età adulta. A tal fine, la vaccinazione nel primo anno di vita sembra essere la migliore. Inoltre, gli studi di costo-efficacia indicano che la vaccinazione in questa epoca è costo-efficace nei paesi a bassa, intermedia ed alta prevalenza d'infezione (10). Una volta avviata la vaccinazione di massa, le risorse di tutti i paesi devono essere investite nel garantire l'approvvigionamento dei vaccini, monitorare la copertura, valutare l'incidenza di malattia acuta e verificare con studi sieropidemiologici la progressione verso l'eliminazione della trasmissione di HBV.

Bibliografia essenziale

1. De Flora S., Bonanni P.: *The prevention of infection-associated cancers*. Carcinogenesis. 2011; 32(6): 787-95.
2. Weekly epidemiological record World Health Organization Hepatitis B vaccine. 2009; 84: 405-20.
3. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, ("Pink Book"), 13th Edition 2015.
4. Lu C.Y., Ni Y.H., Chiang B.L., Chen P.J., Chang M.H., Chang L.Y., Su I.J., Kuo H.S., Huang L.M., Chen D.S., Lee C.Y.: *Humo-*

ral and cellular immune responses to hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. J Infect Dis 2008; 197: 1419-26.

5. Van Der Meeren O., Crasta P., Chevart B., De Ridder M.: *Characterization of an age-response relationship to GSK's recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults: An integrated analysis*. Hum Vaccin Immunother. 2015; 11(7): 1726-9.

6. Cornejo-Juárez P., Volkow-Fernández P., Escobedo-López K., Vilar-Compte D., Ruiz-Palacios G., Soto-Ramírez L.E.: *Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses*. AIDS Res Ther. 2006; 6: 3:9.

7. Plymoth A., Viviani S., Hainaut P.: *Control of hepatocellular carcinoma through hepatitis B vaccination in areas of high endemicity: perspectives for global liver cancer prevention*. Cancer Lett 2009; 286: 15-21.

8. Chang M.H., You S.L., Chen C.J., Liu C.J., Lee C.M., Lin S.M., Chu H.C., Wu T.C., Yang S.S., Kuo H.S., Chen D.S.: *Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study*. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1348-55.

9. Bonanni P.: *Universal hepatitis B immunization: infant, and infant plus adolescent immunization*. Vaccine. 1998; 16 Suppl: S17-22.

10. Griffiths U.K., Hutton G., Das Dores Pascoal E.: *The cost-effectiveness of introducing hepatitis B vaccine into infant immunization services in Mozambique*. Health Policy Plan 2005; 20: 50-59.



ANALISI DELL'EFFICACIA DEI VACCINI PNEUMOCOCCICI: CONFRONTO TRA L'UTILIZZO DEI CORRELATI SIEROLOGICI DI PROTEZIONE E LA VALUTAZIONE DELLO STATO DI PORTATORE

Susanna Esposito, Mara Lelli, Nicola Principi

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milano

Introduzione

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un importante patogeno responsabile sia di patologie mucose come le otiti medie acute (OMA) e le rinosinusiti, sia di infezioni invasive quali meningiti, sepsi, osteomieliti e polmoniti.

Data la sua importanza epidemiologica e considerati i limiti in termini di immunogenicità del vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23), negli anni sono stati sviluppati dei vaccini coniugati con proteine di trasporto in grado di migliorare l'immunogenicità e di prevenire le infezioni causate da alcuni dei numerosi sierotipi del germe: il vaccino pneumococcico eptavalente coniugato (PCV7) con polisaccaridi capsulari contenuti nei sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F; il vaccino 10-valente coniugato (PCV10) con copertura anche per il sierotipo 1, 5 e 7F; il vaccino 13-valente coniugato (PCV13) attivo anche verso i sierotipi 3, 6A e 19A. Studi sui vaccini anti-pneumococcici hanno dimostrato una riduzione dell'incidenza delle malattie invasive causate dai diversi sierotipi coperti, delle infezioni dovute a sierotipi immunologicamente correlati con quelli presenti nel vaccino (*vaccine-*

related) e soprattutto si è ridotto il numero di bambini portatori che rappresentano un serbatoio importantissimo di infezione (*herd-immunity*). Ricerche sull'entità della colonizzazione hanno dimostrato, infatti, che nei primi anni di vita fino ad oltre il 70% dei bambini è portatore sano di questo germe e si riduce attorno al 30% in età adulta. Allo stesso tempo, però, con l'introduzione dei primi vaccini si è osservato il fenomeno del *replacement* ovvero sono aumentate le infezioni invasive dovute a sierotipi non contenuti nel vaccino. Questo meccanismo è dovuto in parte al fatto che i sierotipi non vaccinali, insediandosi nella nicchia ecologica lasciata libera dai sierotipi vaccinali, sono diventati prevalenti nei portatori.

Considerata la complessità di questi meccanismi e l'impatto in termini di salute globale, si sono resi necessari studi sempre più accurati per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia clinica di tali vaccini.

Notoriamente, il modo migliore per valutare l'efficacia di un vaccino è quello di misurare gli esiti clinici che esso ha attraverso studi clinici randomizzati che necessitano spesso il confronto tra il vaccino oggetto di studio e un placebo.

Tuttavia, questi studi sono complicati e costosi perché implicano l'arruolamento di un gran numero di soggetti che devono essere continuamente e accuratamente seguiti per molto tempo, fino a uno o due anni. Il problema è ancora maggiore quando si vuole valutare un nuovo vaccino la cui efficacia si presume essere almeno equivalente a quella del vaccino in uso; questo non solo perché il numero di soggetti richiesto deve essere enorme, ma anche perché si può incorrere in problemi etici dati dal confrontare il vaccino in oggetto di studio con un placebo in quanto quest'ultimo esporrebbe un numero significativo di soggetti al rischio di una malattia altrimenti evitabile.

Nel tentativo di superare questi problemi, è stato proposto di utilizzare i cosiddetti "correlati sierologici di protezione", ovvero la concentrazione di IgG contro i polisaccaridi capsulari sufficienti ad evitare lo sviluppo di malattia. Essi sono dei marcatori della risposta immunitaria indotta dal vaccino in grado di prevedere la protezione indotta da esso e offrono il vantaggio di predire l'efficacia clinica di un vaccino in base alla sua immunogenicità: grazie ad essi si semplifica notevolmente la



valutazione di nuovi vaccini, evitando la necessità di sperimentazioni su larga scala e facilitando l'approvazione di nuovi prodotti e formulazioni. Tra i vaccini coniugati, questo approccio è stato impiegato nel 1993 per l'approvazione di un vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) e, successivamente, nel 2003, per la concessione in licenza del vaccino coniugato contro il meningococco C. Lo stesso metodo è stato utilizzato per i vaccini coniugati anti-pneumococcici (PCV). Dopo aver valutato la risposta immunitaria dei bambini conferita dal PCV7 e le correlazioni tra le specifiche concentrazioni anticorpali anticapsulari evocate dal vaccino e la protezione contro la malattia pneumococcica invasiva (IPD), l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha proposto che una concentrazione di IgG contro i polisaccaridi anticapsulari misurati per mezzo di un test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ un mese dopo l'immunizzazione primaria sembra essere considerato come un correlato di efficacia contro le malattie e utilizzato per valutare tutti i nuovi PCVs, PCV10 e PCV13, in seguito, vennero quindi autorizzati esclusivamente sulla base di questo criterio immunologico, e l'efficacia clinica è stata semplicemente dedotta dai dati di efficacia relativi al PCV7. Tuttavia, è stato sottolineato che il metodo può avere numerose limitazioni, e che la sua applicazione sistematica nel processo di autorizzazione potrebbe ostacolare l'approvazione di vaccini nuovi molto efficaci o favorire una preparazione che in realtà ha poco o nessun impatto sulla salute

pubblica. Inoltre, il metodo non può essere utilizzato per valutare i vaccini a base di proteine e altri meccanismi innovativi che sono attualmente in fase di sviluppo. Per tali ragioni, si stanno valutando altri metodi di valutazione dei vaccini contro lo pneumococco: in particolare, l'analisi tramite l'impatto che essi hanno sulla colonizzazione faringea nel soggetto sano.

Limiti dei correlati sierologici per l'analisi dei vaccini contro lo pneumococco

Come precedentemente sottolineato, il metodo più utilizzato finora per valutare l'efficacia dei PCV e per confrontare i nuovi vaccini con i precedenti è stato quello della determinazione dei correlati sierologici di protezione. In particolare, in letteratura si riscontrano tre importanti studi condotti in doppio cieco per determinare il correlato sierologico di protezione per i PCVs contro le infezioni pneumococciche invasive (IPD): due trials sul PCV7 e uno sul vaccino coniugato 9-valente (PCV9), che contiene i sierotipi 1 e 5 oltre ai sette sierotipi contenuti nel PCV7. Nei primi due studi riguardanti il PCV7, il vaccino è stato somministrato a 2, 4, 6 e 12 mesi di età rispettivamente a 37.868 lattanti nel North California e a 8.292 bambini indiani americani nel sud-ovest degli Stati Uniti d'America; nel terzo studio, invece, 19.992 lattanti del Sud Africa hanno ricevuto il PCV9 all'età di 6, 10 e 14 settimane. I tre studi hanno registrato diverse stime di efficacia e sono sta-

ti calcolati diversi correlati di protezione: nel primo di questi, l'efficacia globale è stata del 97,3% e il correlato di protezione stimato era di $0,2 \mu\text{g/mL}$; negli altri due studi, invece, l'efficacia globale è stata rispettivamente del 76,8% e del 90%, ed il correlato di protezione è stato stimato rispettivamente di 1,0 e $0,68 \mu\text{g/mL}$.

Di conseguenza, la concentrazione di protezione stimata di $0,35 \mu\text{g/mL}$ è stata calcolata raggruppando i dati dei tre studi.

E proprio questo valore viene considerato dall'OMS come correlato di protezione contro le IPD. Questa metodologia presenta, però, alcuni limiti che illustriamo in Tabella I.

Come prima cosa, per la determinazione dei correlati sierologici le concentrazioni di IgG vengono misurate un mese dopo il completamento delle prime dosi del vaccino: non sono stati mai considerati i livelli anticorpali misurati dopo dosi di richiamo, anche se è altamente probabile che esse svolgano un ruolo importante nella protezione a lungo termine.

Altra questione da considerare è che, secondo questa tecnica, viene considerata come protettiva la stessa dose anticorpale per tutti i sierotipi contenuti nei vaccini.

Ma proprio nello studio prima citato condotto in North California, gli autori sottolineano che il correlato di protezione era specifico solo per quattro dei sette sierotipi contenuti nel PCV7. Questo potrebbe significare che la soglia anticorpale necessaria per proteggere dalle IPD potrebbe essere maggiore per alcuni sierotipi rispetto a quella approvata dall'OMS.

In alcuni studi, inoltre, è stato di-

Tabella I Principali limitazioni di utilizzo dei correlati sierologici di protezione per i vaccini contro lo pneumococco

PRINCIPALI LIMITI

- Gli anticorpi vengono dosati solo un mese dopo aver completato le prime dosi vaccinali e non dopo la dose booster (questo è molto importante per la protezione di lunga durata).
- Viene considerato protettivo lo stesso livello di anticorpi per tutti i sierotipi contenuti nei diversi PCV, mentre ci sono dati che dimostrano come alcuni sierotipi richiedano concentrazioni anticorpali più alte.
- Le concentrazioni anticorpali sono influenzate dalle proteine legate ai polisaccaridi capsulari.
- Le concentrazioni anticorpali sono correlate solo parzialmente ai titoli opsonofagocitici.
- Le concentrazioni anticorpali hanno efficacia limitata nel valutare l'abilità dei vaccini nel ridurre le patologie da pneumococco diverse dalle IPD.

mostrato che il dosaggio anticorpale viene influenzato anche dalle proteine utilizzate come vettore per produrre i vaccini coniugati: la risposta anticorpale varia a seconda del vettore usato nella coniugazione. Il PCV7 e il PCV9 contengono la stessa proteina difterica CRM 197, mentre il PCV10 utilizza per i sierotipi 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 e 23F, una proteina D derivata dall'*Haemophilus influenzae*, e la tossina del tetano per il 18C: non è affidabile utilizzare lo stesso correlato sierologico per valutare l'efficacia di vaccini composti con diverse proteine-vettore. Estremamente significativo è anche il fatto che la concentrazione anticorpale non rispecchia necessariamente l'attività degli anticorpi. Il correlato sierologico di protezione determinata mediante ELISA, infatti, indica la quantità di anticorpi che assicura un'elevata probabilità di protezione da IPD causata dai sie-

rotipi inclusi in un vaccino; tuttavia, questa è solo una misura surrogata di attività protettiva probabile del vaccino, che può essere stimato più precisamente mediante altri test di funzionalità anticorpali come i titoli opsonofagocitici o l'avidità anticorpale. La risposta anticorpale viene influenzata anche dal programma vaccinale: il valore di 0,35 µg/mL è basato sui risultati di studi che hanno utilizzato tempistiche diverse e, inoltre, non ha preso in considerazione programmi costituiti da due dosi nei primi mesi di vita seguite da un booster somministrato a circa un anno di età. Questo costituisce un altro limite della metodica poiché è stato segnalato che le differenze nel timing della somministrazione possono portare a variazioni nella risposta anticorpale per almeno alcuni dei sierotipi contenuti. Altro fattore da tenere in considerazione è l'etnia della popolazione

coinvolta negli studi utilizzati come dimostrato dal fatto che il correlato di protezione era significativamente più basso nello studio del North California, che ha coinvolto bambini indio-americani, di quello osservato in uno studio limitato alla popolazione *White Mountain Apache*, che è significativamente più suscettibile alle IPD. Il più importante limite che si riscontra utilizzando il correlato sierologico di protezione rimane, però, il fatto che in realtà si valuta la capacità del vaccino antipneumococcico di ridurre le IPD, ma non ci fornisce informazioni su tutte le altre condizioni associate allo pneumococco come le otiti medie acute (OMA), le polmoniti non batteriemiche (nb-CAP) e la colonizzazione nasale e orofaringea dei soggetti sani. Sapere, però, se un vaccino è in grado di influenzare l'epidemiologia e la gravità anche di queste condizioni è sicuramente molto importante. È stato dimostrato che tutti i PCVs attualmente commercializzati sono significativamente meno efficaci nel prevenire queste condizioni rispetto alle IPD, suggerendo che l'efficacia della risposta immunitaria dipende dal sito dei patogeni da estirpare e che sono probabilmente necessari livelli di anticorpi superiori a quelli attualmente considerati come correlati di protezione. Alcuni studi di soggetti con OMA confermano, infatti, che i livelli di anticorpi protettivi nei confronti di alcuni sierotipi sono superiori a 0,35 µg/mL, come per esempio per il sierotipo 19F e 3. In conclusione, il correlato sierologico di protezione attualmente usato per valutare nuovi PCVs non sembra riflettere adeguata-



mente la reale efficacia dei nuovi preparati. Per questo motivo alcuni esperti suggeriscono la possibilità di basarsi su altre variabili per valutare i nuovi vaccini, come l'impatto che essi hanno sulla colonizzazione naso-/oro-faringea.

Valutazione dello stato di portatore sano per lo studio dei nuovi vaccini

Nei primi anni di vita la gran parte dei bambini risulta portatore di uno o più sierotipi di *Streptococcus pneumoniae*, poi la colonizzazione si riduce con il crescere dell'età. Dal faringe il germe può diffondersi e attraverso i vasi sanguigni causare tutte quelle infezioni acute che abbiamo già enunciato. Benchè l'essere portatore non costituisca un rischio per la malattia pneumococcica, vari studi hanno dimostrato che questa condizione rappresenta il primo passo per la patogenesi delle infezioni. Non è ancora chiaro il motivo per cui la colonizzazione da parte del battere solo a volte porti alla malattia vera e propria: si suppone che questo dipenda da diversi fattori, ovvero che sia caratteristiche legate all'agente patogeno sia fattori legati all'ospite contribuiscano. Tra questi fattori riconosciamo sia la virulenza del ceppo pneumococcico sia le caratteristiche proprie dei soggetti, come il loro stato immunologico, la presenza della malattia sottostante cronica grave, e la colonizzazione simultanea con altri batteri o virus. Tuttavia, non tutti i sierotipi dello pneumococco hanno la stessa tendenza a colonizzare il faringe: alcuni di essi, pur essendo importanti cause di malattia (come i sie-

rotipi 1, 5, 7 e 12), raramente si trovano in campioni faringei prelevati da bambini sani.

Le ragioni principali di questo sembrano essere legate alle difficoltà che si riscontrano nell'isolare dai campioni questi sierotipi quando ne sono presenti molti altri e al fatto che spesso essi colonizzano il faringe solo per un breve periodo. È stato già dimostrato che il vaccino è in grado di ridurre la colonizzazione faringea da *Streptococcus pneumoniae* e, di conseguenza, anche le infezioni più gravi. Proprio su questi dati si basa l'idea di utilizzare l'analisi dello stato di portatore come marcatore di efficacia dei PCV: la colonizzazione del faringe è un prerequisito per lo sviluppo sia di IPD sia delle malattie pneumococciche mucose e la somministrazione di tutti i PCVs attualmente disponibili riduce significativamente la colonizzazione faringea da parte dei sierotipi in essi contenuti. Gli studi sul PCV7 hanno dimostrato, infatti, che la caduta della frequenza di comparsa della patologia pneumococcica sostenuta dai sierotipi contenuti nel vaccino, sia nei bambini vaccinati sia negli adulti non vaccinati, corrisponde ad una riduzione anche della colonizzazione faringea da parte di questi ceppi nei soggetti senza patologia. Tuttavia, la scomparsa dei sierotipi PCV7 come cause di malattia e di colonizzazione in soggetti sia vaccinati sia non vaccinati ha portato al fenomeno del *replacement*: questi sierotipi sono stati sostituiti da altri sierotipi non contenuti nel vaccino che hanno ripopolato il faringe e sono diventati causa di malattia. Questo ovviamente ha ridotto i benefici del PCV7 e, pertanto,

questo è il motivo più importante per cui si è lavorato per lo sviluppo di nuovi vaccini contenenti un maggior numero di sierotipi. Alla luce di questi fenomeni, gli esperti hanno suggerito che lo studio della colonizzazione faringea dei soggetti sani possa essere un buon surrogato dell'efficacia di un vaccino: i PCVs sono in grado di eliminare o ridurre la colonizzazione e questo è molto efficace perché non solo così facendo i soggetti vaccinati sono protetti da malattie, ma impedisce anche loro di trasmettere simultaneamente i patogeni evitando la colonizzazione del faringe di altri individui non vaccinati. I vantaggi di questo metodo sono multipli. Per prima cosa, a differenza del correlato sierologico prima descritto e attualmente utilizzato, gli *endpoint* della colonizzazione specifici per ciascun sierotipo possono essere stimati direttamente e questo può permettere una valutazione più precisa della reale efficacia di un vaccino. In termini di colonizzazione, è possibile studiare la capacità di un vaccino di interferire con l'acquisizione pneumococcica, la durata della colonizzazione, e la carica batterica faringea.

Gli effetti, inoltre, possono essere misurati in relazione ad un singolo sierotipo oppure in modo aggregato, e essi possono essere valutati nei soggetti singoli o nei gruppi di persone. Questo metodo risulta adatto anche allo studio delle interazioni con i fattori che possono influenzare l'acquisizione e la persistenza della colonizzazione.

Un certo numero di studi longitudinali, ad esempio, ha dimostrato che i diversi schemi di somministrazione dei PCV possono avere

un impatto diverso sullo stato di portatore, almeno per gli stessi sierotipi.

Tuttavia, questo tipo di studi longitudinali risulta costoso e invasivo. Così, i ricercatori si sono adeguati ad utilizzare dati trasversali e hanno sviluppato diversi modelli matematici. Tuttavia, anche se tutti questi studi hanno posto le basi per un possibile nuovo approccio alla valutazione dei vaccini pneumococcici, nessuno dei metodi suggeriti è stato fino ad ora adeguatamente validato anche perché si riconoscono diversi potenziali problemi nell'utilizzo di questo criterio. Abbiamo elencato questi limiti nella Tabella II. Prima di tutto, l'assenza del sierotipo nel faringe dopo la somministrazione del vaccino non sempre significa che esso sia efficace: come spiegato, alcuni sierotipi dello pneumococco raramente si ritrovano nei portatori sani ma sono comunque cause importanti di malattia.

In secondo luogo, la colonizzazione è fortemente influenzata da vari fattori tra cui la colonizzazione di altri batteri e virus, l'uso di antibiotici e l'allattamento.

Inoltre, occorre ricordare che il metodo utilizzato per identificare *Streptococcus pneumoniae* e il sito in cui secrezioni faringee sono raccolte sono entrambi importanti per valutare con precisione la colonizzazione. L'identificazione di *Streptococcus pneumoniae* può essere notevolmente migliorata utilizzando metodi di biologia molecolare, che, pur con qualche eccezione, sono stati identificati come più affidabili rispetto alle tradizionali colture non arricchite utilizzate di routine. Per quanto riguarda la sede del tampone, è stata dimostrata la maggior attendibilità del campione eseguendo un tampone nasofaringeo nei bambini in età prescolare, mentre un tampone nell'orofaringe nei soggetti con più di 6 anni di età dà migliori risultati. L'esecuzione del tampone richiede comunque una tecnica precisa che vada a raccogliere le secrezioni nella corretta sede. Infine, non è ancora chiaro il momento ideale in cui eseguire il prelievo per valutare l'efficacia di un vaccino sullo stato di portatore. La maggior parte degli studi sono stati effettuati dopo pochi mesi dalla vaccinazio-

ne, quando i livelli di anticorpi contro i diversi sierotipi sono al loro picco e l'effetto di un vaccino è maggiore. Tuttavia, le valutazioni effettuate alcuni anni dopo l'ultima dose di vaccino possono portare a conclusioni diverse, e possono indicare più precisamente la durata dell'effetto del preparato.

Uno studio recente ha scoperto che la maggior parte dei campioni di bambini in età scolare che erano stati vaccinati con PCV7 qualche anno prima sono stati colonizzati da alcuni sierotipi del vaccino come il 19F ed è noto che il suo sradicamento richiede un numero alto di anticorpi: si può presumere, quindi, che i livelli di anticorpi evocate da PCV7 diminuiscono significativamente nel tempo e dopo un po' non sono più sufficienti per eliminare la colonizzazione da alcuni sierotipi. Anche se molto costosi e difficili da organizzare, la maggior parte di questi problemi potrebbero essere risolti in programma studi clinici in cui correlati di protezione siano valutati simultaneamente con l'impatto dei PCV sulla colonizzazione faringea dei portatori sani.

Tabella II Principali limiti dell'utilizzo della valutazione della colonizzazione faringea dei bambini sani come indice di efficacia dei vaccini contro lo *Streptococcus pneumoniae*

PRINCIPALI LIMITI

- La colonizzazione è influenzata da diversi fattori tra cui la concomitante colonizzazione di altri virus e batteri, l'utilizzo di antibiotici e l'allattamento.
- L'identificazione di *Streptococcus pneumoniae* nel faringe risente molto della tecnica utilizzata e dalla sede in cui viene fatto il tampone.
- La colonizzazione solitamente viene valutata solo alcuni mesi dopo la somministrazione del vaccino e questo non è un indice di protezione a lungo termine.

Conclusioni

Possiamo concludere, quindi, che ci sono un certo numero di motivi per cui valutare il reale impatto dei PCV risulta complesso. Per prima cosa, i vari sierotipi si comportano in maniera differente tra loro non solo in termini di capacità di provocare malattia e di severità delle forme che essi causano, ma anche per quanto riguarda i tempi e i modi di colonizzazione del soggetto sano e la risposta al vaccino.



Anche le concentrazioni di anticorpi necessari per sradicare i patogeni variano da sierotipo a sierotipo, e da sito a sito di infezione. Sono necessarie concentrazioni più elevate per evitare la colonizzazione rispetto a quelle sufficienti per evitare le IPD. Essendo i sierotipi più di 90, questo complica notevolmente lo studio di questo germe. I vaccini attualmente disponibili, inoltre, contengono solo un numero relativamente piccolo di questi sierotipi. In letteratura sono presenti numerosi studi che dimostrano la colonizzazione faringea da pneumococco, ma non sono ancora chiari i motivi per cui solo in alcuni portatori dalla colonizzazione si arriva allo sviluppo della malattia. Quando i polisaccaridi sono coniugati con proteine carrier, inducono una forte risposta immunitaria contro le proteine che è in grado di prevenire sia colonizzazione e malattia, ma questa risposta non è né quantitativamente né qualitativamente uniforme. Tutte queste limitazioni, come abbiamo visto, spiegano perché l'uso di un unico correlato sierologico di protezione non può essere considerato il modo migliore per valutare la potenziale efficacia dei vaccini contro lo pneumococco e ciò ha portato alla proposta di utilizzare lo studio della colonizzazione faringea per questi scopi. Ma anche per questa metodica abbiamo analizzato le diverse limitazioni. Al momento, inoltre, non ci sono ancora dati concreti che indicano come il monitoraggio dello stato di portatore possa essere utilizzato per valutare l'efficacia del vaccino. Attualmente, l'uso del correlato

sierologico di protezione rimane il sistema di riferimento per valutare la potenziale efficacia dei PCV. Tuttavia, per superare i limiti di questo metodo e favorire una precisa valutazione dei nuovi vaccini pneumococcici, dovrebbe essere ulteriormente sviluppato il sistema di valutazione dell'efficacia dei vaccini sulla colonizzazione. Per permettere questo, sono necessari studi che confrontino i correlati sierologici con gli effetti sulla colonizzazione negli individui sani in modo da integrare le due metodiche e superare i limiti attualmente presenti.

Bibliografia essenziale

1. Auranen K., Rinta-Kokko H., Goldblatt D., Nohynek H., O'Brien K.L., Satzke C., et al.: *Colonisation endpoints in Streptococcus pneumoniae vaccine trials*. *Vaccine* 2013; 32: 153-158.
2. Black S., Shinefield H., Fireman B., Lewis E., Ray P., Hansen J.R., et al.: *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group*. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.
3. Esposito S., Pugni L., Bosis S., Proto A., Cesati L., Bianchi C., et al.: *Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants*. *Vaccine* 2005; 23: 1703-1708.
4. Gray B.M., Converse G.M. 3rd, Dillon H.C. Jr.: *Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants:*

acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980; 142: 923-933.

5. Jódar L., Butler J., Carlone G., Dagan R., Goldblatt D., Käyhty H., et al.: *Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants*. *Vaccine* 2003; 21: 3265-3272.

6. O'Brien K.L., Moulton L.H., Reid R., Weatherholtz R., Oski J., Brown L., et al.: *Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial*. *Lancet* 2003; 362: 355-361.

7. Plotkin S.A.: *Correlates of protection induced by vaccination*. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 1055-1065.

8. Principi N., Baggi E., Esposito S.: *Prevention of acute otitis media using currently available vaccines*. *Future Microbiol* 2012; 7: 457-465

9. Principi N., Esposito S.: *Use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and young children*. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 641-648.

10. Simell B., Auranen K., Käyhty H., Goldblatt D., Dagan R., O'Brien K.L.: *The fundamental link between pneumococcal carriage and disease*. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 841-855.

11. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O.: *Pneumococcal conjugate vaccination: correlates of protection*. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 784-786.

12. Weil-Olivier C., Gaillat J.: *Can the success of pneumococcal conjugate vaccines for the prevention of pneumococcal diseases in children be extrapolated to adults?* *Vaccine*. 2014; 32: 2022-2026.

LE NUOVE SCHEDULE HPV

Claudio Simeone¹, Maria Majorana², Angela La Marca², Rocco Russo³

¹Pediatra di Famiglia ASL Benevento

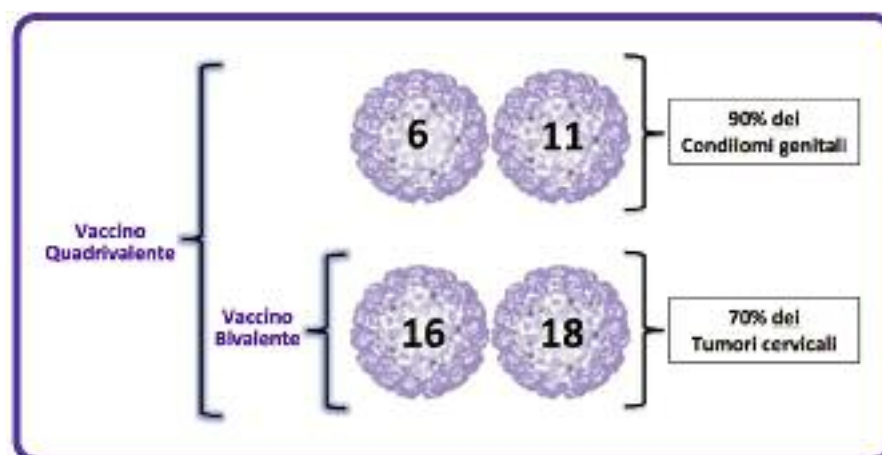
²U.O.C. Pediatria e UTIN Ospedale Fatebenefratelli, Benevento

³Unità Operative Materno-Infantili AA.SS.LL. Benevento e Napoli1

Il tumore della cervice uterina e l'epatocarcinoma sono due patologie neoplastiche che, nei molti casi riconducibili ad infezioni, rispettivamente da HPV o HBV, hanno la possibilità di essere prevenuti con uno strumento di prevenzione primaria come la vaccinazione. Dal 2008 il nostro Paese ha messo in atto una campagna finalizzata all'offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro il papillomavirus alle ragazze tra gli 11 e i 12 anni di età. Tale tipologia di offerta vaccinale, in linea con quanto messo in atto anche in altri Paesi, è stata resa possibile grazie alla disponibilità di due vaccini: bivalente (Cervarix®) e quadrivalente (Gardasil®), somministrabili per via intramuscolare con tre dosi nell'arco di sei mesi. I suddetti vaccini contengono entrambi i sierotipi 16 e 18 del Papillomavirus, che sono responsabili del 70% dei tumori della cervice uterina, mentre il vaccino quadrivalente contiene in più i sierotipi 6 ed 11 che, insieme, risultano essere la causa del 90% dei condilomi genitali (Fig. 1).

Con grande amarezza bisogna anche prendere atto che, nonostante la disponibilità di uno strumento di prevenzione primaria come la vaccinazione, il tumore della cer-

Figura 1 Percentuali di patologie HPV correlate, prevenibili con i vaccini HPV2 ed HPV4



vice uterina rimane ancora una patologia di alto impatto in tutto il mondo. Nel nostro Paese un rapporto semestrale sullo stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV (aggiornato al 31.12.2013) (Fig. 2a), ultimo in ordine cronologico, che offre la possibilità di segnalare le percentuali di copertura in base alle singole tre dosi di vaccino, mette in evidenza l'inspiegabile dato riguardante le scarse coperture vaccinali inerenti soprattutto la terza dose di vaccino anti HPV. La problematica della scarsa copertura della terza dose di vaccino anti HPV che, con un intervallo di sei mesi dalla pri-

ma dose, completerebbe il ciclo vaccinale, risulta essere comune anche a quanto riportato in altri Paesi (Fig. 2b). Dall'iniziale inserimento della vaccinazione anti HPV nelle strategie preventive, con una schedula a tre dosi (0-2-6 mesi), nel 2013 entrambi i vaccini anti HPV hanno ottenuto una modifica del rispettivo Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP), riguardante, per il momento, solo la schedula vaccinale per la fascia d'età dai 9 ai 14 anni. In particolare, a Dicembre 2013 l'European Medicine Agency (EMA) ha approvato una nuova posologia per il vaccino anti HPV bivalente



Figura 2a Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 31/12/2013 – Rapporto semestrale (coorte 2002 dato parziale)

Figura 2b Human Papillomavirus Vaccination Coverage Among Adolescents, 2007–2013, and Postlicensure Vaccine Safety Monitoring, 2006–2014

COORTE	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con almeno 2 dosi	% vaccinate con 3 dosi	COORTE	% vaccinate con almeno 1 dose	% vaccinate con almeno 2 dosi	% vaccinate con 3 dosi
1997	74,0%	71,8	69,5	1997	37,2%	28,3	17,9
1998	74,3	72,1	69,6	1998	44,3	35,8	26,7
1999	74,3	72,2	69,4	1999	48,7	40,7	32,0
2000	73,7	71,1	67,8	2000	53,0	43,9	34,8
2001	70,3	66,4	56,6	2001	53,8	43,4	33,4
2002	38,3%	28,9	10,7%	2002	57,3%	47,7	37,6%

ITALIA USA
FIG. 2a FIG. 2b

limitatamente alle femmine nella fascia di età 9-14 anni inclusi, con due dosi a 0 e 6 mesi. A Marzo 2014 la stessa EMA ha approvato una nuova posologia anche per il vaccino anti HPV quadrivalente limitatamente alla suddetta fascia di età 9-13 anni inclusi, in entrambi i sessi, con una posologia e modo di somministrazione del RCP, così specificata: individui dai 9 ai 13 anni inclusi due dosi a 0 e 6 mesi rispettivamente; se la seconda dose viene somministrata prima di 6 mesi dalla prima dose, è raccomandata la somministrazione di una terza dose, in accordo alla schedula a 3 dosi (0, 2, 6 mesi); alternativamente, in questa stessa fascia di età il vaccino anti-HPV quadrivalente può essere somministrato in accordo a una schedula a 3 dosi (a 0, 2 e 6 mesi); mentre per individui di età, pari o superiore a 14 anni il vaccino anti HPV quadrivalente deve essere somministrato in accordo ad una schedu-

la a 3 dosi (a 0, 2 e 6 mesi). Anche se a tutt'oggi non è noto il valore di un correlato sierologico di protezione per le infezioni persistenti da HPV e/o lesioni precancerose, risulta comunque acclarato il ruolo protettivo degli anticorpi neutralizzanti indotti dai vaccini anti HPV; per tale motivo, anche se resta ancora da comprendere l'eventuale ruolo di una risposta immunitaria cellulo-mediata, i titoli anticorpali, quando non è possibile valutare in misura diretta l'efficacia clinica, vengono abitualmente utilizzati, nei vari studi clinici, come surrogati della protezione. È questo il caso degli studi condotti in pre-adolescenti nelle quali non è possibile, per motivi etici, effettuare indagini invasive per la raccolta di campioni citologici che sarebbero necessari per la valutazione oggettiva di efficacia dei vaccini anti HPV. Gli studi di sviluppo clinico che hanno indotto le Autorità competenti ad approvare la

schedula a 2-dosi nella popolazione di adolescenti di età 9-14 anni, per entrambe i vaccini anti HPV, sono:

- due studi per il vaccino bivalente (HPV-048, e HPV-070) che sono stati inclusi nel dossier registrativo depositato all'EMA ad Agosto 2013;

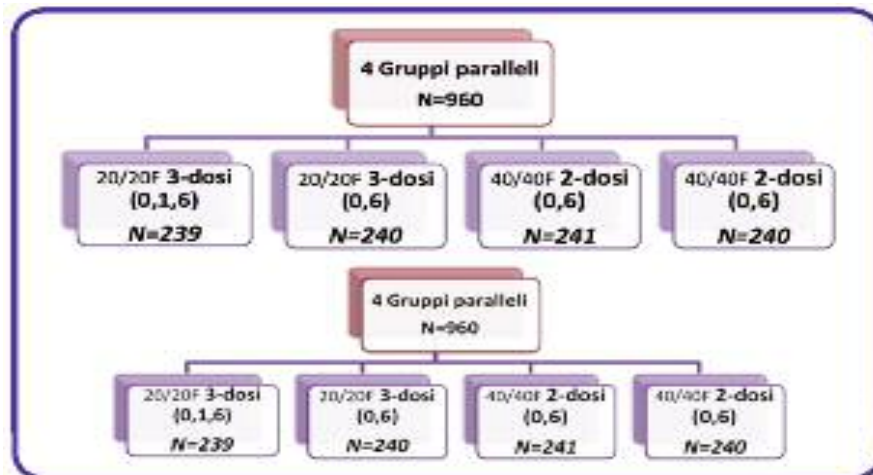
- uno studio indipendente controllato per il vaccino quadrivalente, randomizzato (1:1, solo per i gruppi di età 9-13 anni) e multicentrico, condotto in Canada.

Vaccino bivalente (Cervarix®) - Schedula 2-dosi

Studio HPV-048

Studio di Fase I/II, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, in cieco per le schedule 2-dosi, avente l'obiettivo di valutare l'immunogenicità di diverse schedule 2-dosi utilizzando la formulazione di vaccino bivalente già disponibile in commercio, contenente 20mcg di ciascun antigene di HPV (20/20F), oltre che una formulazione contenente una quantità doppia di ciascun antigene di HPV (40/40F); la formulazione con dosaggio più elevato è stata valutata come un'alternativa alla formulazione standard autorizzata qualora questa, con la schedula 2-dosi, non avesse indotto una risposta immunitaria accettabile (Fig. 3). Adolescenti/ragazze di età compresa tra 9 e 25 anni sono state randomizzate, stratificate per le seguenti fasce di età: 9-14, 15-29 e 20-25 anni. Lo studio prevedeva un follow-up fino a 6,5 anni dalla prima dose di vaccino. Gli obiettivi co-primari erano valutare: a) l'immunogenicità vs HPV-16 e

Figura 3 Schema di randomizzazione dello studio HPV-048



HPV-18 di ciascuna schedula 2-dosi un mese dopo l'ultima dose e confrontarle con quella della schedula 3-dosi; b) la reattogenicità riportata entro 7 giorni dopo la somministrazione di ciascuna dose. Tutti i soggetti inizialmente sieronegativi per gli anticorpi vs HPV-16 e HPV-18 hanno presentato sierconversione 1 mese dopo l'ultima dose di vaccino, la sieropositività è stata mantenuta in tutti i soggetti valutati ai mesi 24, 48 e 60. Anche al follow-up dello studio al mese 60 le risposte anticorpali, e relative cinetiche, vs HPV-16 e HPV-18 indotte dalla schedula 2-dosi (9-14 anni) e 3-dosi (15-25 anni) risultano confrontabili; quindi anche a 5 anni dalla vaccinazione è stata dimostrata la non-inferiorità della schedula 2-dosi (9-14 anni) rispetto alla schedula 3-dosi (15-25 anni).

Studio HPV-070

Studio di Fase III, in aperto, randomizzato, condotto in Canada, Germania, Italia, Taiwan e Thai-

landia, in cui sono state arruolate 1447 adolescenti/giovani donne di età 9-25 anni suddivise in 3 gruppi paralleli come riportato nel seguente schema: 1) 482 ragazze/giovani donne 15-25 anni: 3-dosi (mese: 0, 1, 6), 2) 550 adolescenti 9-14 anni: 2-dosi (mese: 0, 6), 3) 415 adolescenti 9-14 anni: 2-dosi (mese: 0, 12). Obiettivo coprimario era quello di dimostrare al settimo mese, sulla base dei tassi di sierconversione e dei titoli anticorpali vs HPV-16 e HPV-18, la non-inferiorità della schedula 2-dosi (mese: 0, 6) nel gruppo: 9-14 anni, rispetto alla schedula standard 3-dosi (mese: 0, 1, 6) del gruppo: 15-25 anni. La non-inferiorità della schedula 2-dosi (0, 6) (9-14 anni) vs la schedula 3-dosi (0, 1, 6) (15-25 anni) è stata dimostrata in tutti i soggetti attraverso la risposta anticorpale (ELISA) per HPV-16 e HPV-18; tutti i soggetti sieronegativi hanno presentato sierconversione per gli anticorpi anti-HPV-16 e anti-HPV-18, con valori di GMTs sovrapposti

li. Le risposte degli anticorpi neutralizzanti vs HPV-16 e HPV-18, misurate con il test PBNA, sono risultate superiori nel gruppo 2-dosi (0, 6) (9-14 anni) rispetto al gruppo 3-dosi (0, 1, 6) (15-25 anni) e tutti i soggetti sono risultati sieropositivi per HPV-16 e HPV-18.

La *Pseudovirion Based Neutralizing Assay* (PBNA) è una metodica basata sull'impiego di uno pseudovirione ed ha il vantaggio di essere stata ideata e standardizzata in modo indipendente dal NCI (*National Cancer Institute*) al fine di consentire la misurazione di soli anticorpi neutralizzanti, reali effettori della protezione vaccinale.

Vaccino quadrivalente (Gardasil®) - Schedula 2-dosi

La proposta di una schedula alternativa a 2 dosi per il vaccino Quadrivalente nasce dai dati riportati in un singolo studio, il quale ha rilevato che tale schedula vaccinale, messa in atto in un gruppo di bambine fra 9 e 13 anni di età, fosse in grado di indurre una risposta anticorpale paragonabile a quella della schedula a 3 dosi, in donne fra 16 e 26 anni di età. Lo studio ha misurato la risposta immunitaria contro gli antigeni L1 dei ceppi HPV 16 e 18 dopo l'ultima inoculazione, mostrando la sostanziale equivalenza della risposta anticorpale nelle adolescenti che hanno ricevuto due dosi, rispetto alla risposta nelle giovani donne alle quali sono state somministrate tre dosi. In questo studio canadese sono state arruolate un totale di 830 femmine dall'agosto del 2007 fino a febbraio 2011. Ad un totale



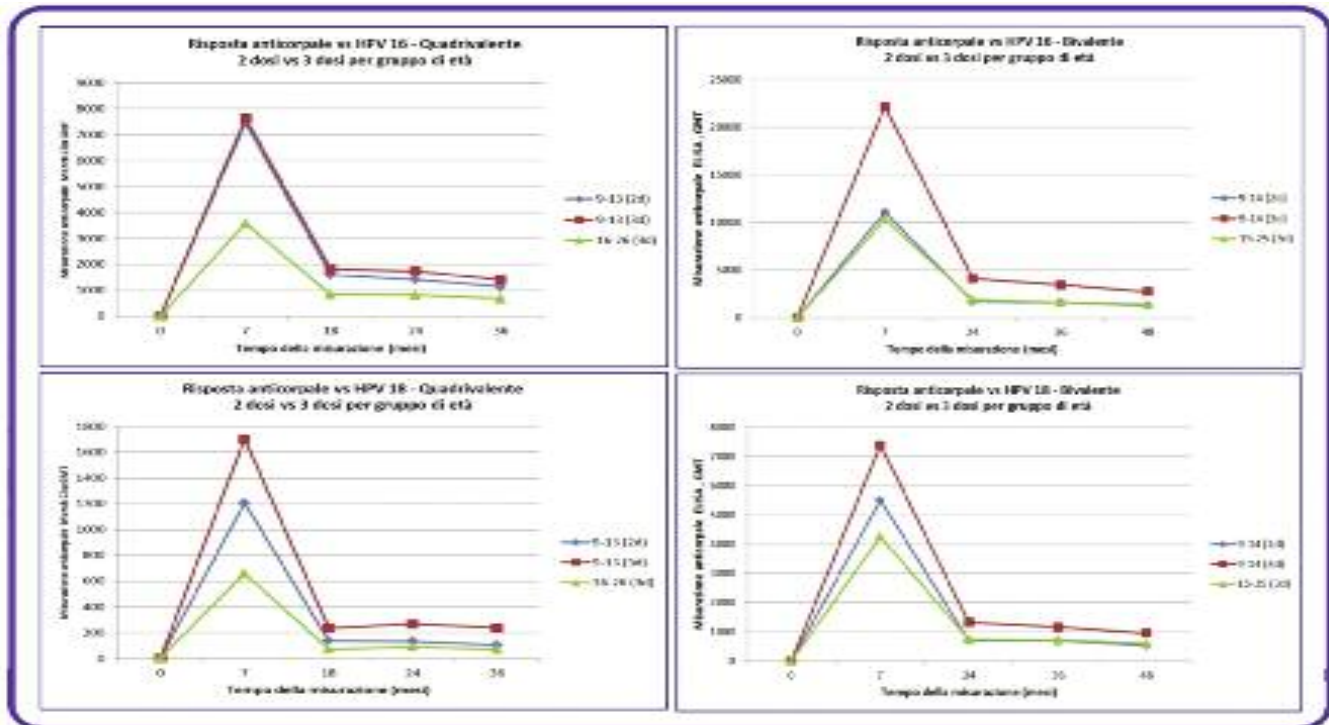
di 675 partecipanti sono stati prelevati i campioni ematici durante tutto il periodo di follow-up, durato 36 mesi. Le partecipanti sono state suddivise in tre gruppi: Gruppo 1 (Femmine 9-13 anni di età. DUE dosi a: 0 e a 6 mesi), Gruppo 2 (Femmine 9-13 anni di età. TRE dosi a: 0, 2 e 6 mesi), Gruppo 3 (Femmine 16-26 anni di età. TRE dosi a: 0, 2 e 6 mesi). Nel follow-up fino a 36 mesi, i titoli geometrici medi anticorpali (GMT) delle femmine di 9-13 anni di età, vaccinate con 2 dosi rispetto a quelle vaccinate con 3 dosi, sono rimasti non inferiori verso tutti e quattro i genotipi (6/11/16/18) contenuti nel vaccino. Lo studio ha dimostrato che i risultati ottenuti provano una non inferiorità della risposta anticorpa-

le del Gruppo 1 che ha ricevuto una schedula a 2 dosi, ovvero nelle femmine con età inferiore a 13 anni, paragonabile a quella del Gruppo 3, composto da donne oltre i 16 anni, che hanno ricevuto 3 dosi. Questa non inferiorità della risposta immunitaria, comparabile a quella osservata nelle donne fra 16-26 anni di età, su cui si basano i dati di efficacia del vaccino Quadrivalente, riportati in RCP, permette di ipotizzare che nella popolazione del Gruppo 1, il vaccino somministrato con la schedula a 2 dosi sarà ugualmente efficace. Sulla base di tali dati di immunogenicità, è stata fatta un'inferenza di efficacia del vaccino quadrivalente, anche per la fascia di età compresa tra i 9 e i 13 anni, vaccinate con due dosi.

Nella Figura 4 vengono riassunti i grafici comparativi della risposta anticorpale a 2 e 3 dosi per il vaccino quadrivalente ed il vaccino bivalente.

Il programma di vaccinazione anti HPV, prevedendo un ciclo a due dosi, presenta alcune tra le grandi potenzialità, quali: un minor numero di accessi al servizio vaccinale che dovrebbe migliorare la compliance alla vaccinazione, (anche se resta il problema delle inspiegabili basse percentuali di coperture vaccinali della dose di vaccino anti HPV, effettuata al sesto mese); la possibilità di liberare risorse, che potrebbero essere investite per coorti aggiuntive, gruppi di soggetti a rischio ed altri target o per interventi migliorativi dell'offerta; così come l'opportunità

Figura 4 Grafici comparativi della risposta anticorpale a 2 e 3 dosi per: vaccino Quadrivalente e vaccino Bivalente



di implementare in maniera più agevole il programma vaccinale anti HPV nei Paesi in via di sviluppo, dove sono ben noti i vincoli economici e organizzativi che limitano schedule vaccinali complesse.

A fronte dei suddetti vantaggi programmatici, non bisogna comunque abbassare la guardia sulla necessità di un attento ed opportuno monitoraggio dell'efficacia della schedula a 2 dosi di anti HPV, finalizzato anche a valutare l'eventuale necessità di prevedere una dose booster nel futuro; a tale fondamentale aspetto tecnico, bisogna anche monitorare lo sforzo organizzativo nel passaggio alla nuova schedula, così come investire ulteriormente nella formazione per una un'efficace comunicazione, finalizzata nel rimarcare che: il passaggio alle 2 dosi risulta essere un'evoluzione migliorativa, derivante da un'efficacia vaccinale superiore a quella clinica prevista, e non un errore del passato.

Bibliografia essenziale

1. De Martel C., Ferlay J., Franceschi S., Vignat J., Bray F., Forman D., Plummer M.: *Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis*. Lancet Oncol. 2012 Jun; 13(6): 607-15.
2. RCP Cervarix® – Aggiornamento 18/12/2013.
3. RCP Gardasil® – Aggiornamento 27/03/2014.
4. Ting Fan Leung, Anthony Pak-Yin Liu, Fong Seng Lim, Franck Thollot et al.: *Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to two- and three-dose schedules in girls aged 9–14 years: results to month 12 from a randomized trial*. Human Vaccines & Immunotherapeutics in press
5. Favaretti C., Di Pietro M.L., Kheiraoui F., Capri S., et al.: *Rivitalizzazione della vaccinazione anti-HPV a 5 anni dalla sua introduzione*. HTA 2.0. QIIPH - 2014, Volume 3, Number 8.
6. Romanowski B., Schwarz T.F., Ferguson L.M., et al.: *Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study*. Hum Vaccin 2011; 7: 1374-86.
7. Romanowski B., Schwarz T.F., Ferguson L.M., et al.: *Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination*. Hum Vaccin Immunother. 2014 Feb 27; 10(5).
8. Puthanakit T., Schwartz T., Esposito S.: *Immune responses to a 2-dose schedule of the hpv-16/18 as 04-adjuvanted vaccine in girls (9-14) versus 3 doses in women (15-25): a randomized trial*. EUROGIN 2013.
9. Dobson S.R., McNeil S., Dionne M., et al.: *Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial*. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2013; 309(17): 1793-1802.
10. Dessy F., et al.: *Correlation between direct ELISA, single epitope-based inhibition ELISA and pseudovirus-based neutralization assay for measuring anti-HPV-16 and anti-HPV-18 antibody response after vaccination with the AS04-adjuvanted HPV-16/18 cervical cancer vaccine*. Human Vaccines, November/December 2008. 4(6): 425-434.
11. Pastrana D., et al.: *Reactivity of human sera in a sensitive, high-throughput pseudovirus-based papillomavirus neutralization assay for HPV16 and HPV18*. Virology, 2004. 321: 205 – 216.
12. Dobson S.R., McNeil S., Dionne M., et al.: *Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial*. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2013; 309(17): 1793-1802.

VaccinarSi 
Informarsi sulle vaccinazioni

www.vaccinarsi.org

