



Qualche informazione sui vaccini contro il nuovo H1N1 (H1N1v)

L'FDA (Agenzia del farmaco degli USA) ha approvato il 15 settembre 4 vaccini anti H1N1v

A questo indirizzo: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182399.htm>

si può leggere il comunicato stampa con i link alle schede tecniche e altre informazioni.

Sono tutti e quattro vaccini senza adiuvante, uno dei 4 è spray (endonasale) a virus vivi attenuati (disponibile solo negli USA).

Gli studi clinici su questi vaccini sono ancora in corso per cui l'FDA riporta nelle schede tecniche i dati relativi a vaccini antinfluenzali stagionali prodotti dalle medesime case farmaceutiche. La decisione è stata giustificata con il fatto che le rispettive tecnologie utilizzate per allestire i vaccini anti H1N1v sono le stesse usate per i precedenti. Ma l'antigene (derivato dal virus) è un altro. Sarebbe come se si autorizzasse un nuovo farmaco sulla base di studi fatti su un altro della stessa categoria, ma con un principio attivo diverso.

L'FDA afferma inoltre di essersi basata su dati preliminari. Se i dati preliminari sono quelli pubblicati di recente sul NEJM, non sono convincenti.

A questo link: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa0907413.pdf?esourcetype=HWCIT> si può scaricare l'articolo di riferimento (a libero accesso e in formato PDF).

Lo studio riguarda 240 adulti (18-64 anni) e presenta diverse debolezze metodologiche: manca il braccio di controllo (per cui è difficile attribuire significato certo ai risultati visti. Sono dovuti al vaccino o contatto naturale con il virus pandemico?) e il 45% dei soggetti arruolati aveva ricevuto anche il vaccino contro l'influenza stagionale cosa che potrebbe interferire con la risposta immunitaria.

Tre dei 4 vaccini approvati dall'FDA prevedono l'uso anche nei bambini ma per età diverse.

Riguardo ai dati sui bambini, il 21 settembre è uscita una nota del Dipartimento malattie infettive del National Institute of Health (NIH) di Bethesda degli USA, sui risultati preliminari relativi a studi con vaccini senza adiuvante. I numeri sono talmente esigui che è impossibile trarre conclusioni. Si parla di 25 bb tra i 7 e i 10 anni, di cui il 76% avrebbe avuto una buona risposta anticorpale al vaccino. Quelli di età inferiori hanno risposto male, il che sembra confermare la scarsa efficacia del vaccino antinfluenzale nei bambini più piccoli.

Al seguente indirizzo trovate la nota dell'NIH: <http://www.nih.gov/news/health/sep2009/nihid-21.htm>

L'EMA (Agenzia del farmaco europea) ha autorizzato il 30 settembre 2 vaccini anti H1N1v

A questo indirizzo:

<http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/09/1384&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en> si può leggere la nota dell'EMA con i link alle schede tecniche e altre informazioni.

Ecco le schede tecniche (in formato PDF) dei 2 vaccini:

Focetria della Novartis: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/focetria/emea-combined-h710it.pdf>

Pandemrix della GlaxoSmithKline: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pandemrix/emea-combined-h832it.pdf>

(se vedete uscire una pagina bianca è solo la prima pagina, fate scorrere le pagine e vedrete il testo)

Entrambi contengono un adiuvante.

Focetria contiene MF59 e Pandemrix contiene AS03

Tutti e due gli adiuvati contengono squalene (olio di pesce, derivato in particolare dallo squalo).

Cosa sappiamo di questi due adiuvanti?

La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dichiara che alcuni vaccini pandemici allestiti con nuove tecnologie non sono stati valutati estesamente su alcuni gruppi di popolazione (per esempio i bambini?) riguardo alla sicurezza. Il comunicato stampa è visibile al seguente indirizzo:

http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090713/en/

L'**MF59** viene utilizzato da anni in un vaccino della Novartis (Fluad) autorizzato solo dai 65 anni in su. Gli studi pubblicati sui bambini sono scarsi e riguardano piccoli numeri. Una revisione del 2008 condotta da personale della stessa Novartis, conclude che i dati sono insufficienti (Vaccine 26 (2008) 3209–3222). In uno studio pubblicato di recente sul Pediatric Infectious Disease Journal che riguarda 130 bambini vaccinati con antinfluenzale contenente MF59, si afferma che devono essere raccolti ulteriori dati sulla reattogenicità e la sicurezza in questa età (Pediatr Infect Dis J 2009;28: 563–571). Anthony Fauci che dirige il Dipartimento per le malattie infettive dell'NIH ha riferito in un'intervista a Nature dello scorso agosto, che mentre in Europa si dispone di dati sugli effetti di questi adiuvanti negli anziani, non ci sono dati soddisfacenti per quanto riguarda i bambini. Quindi negli Usa si è deciso di non mettere adiuvanti nei vaccini per i bambini: non c'è il tempo sufficiente per raccogliere dati. Quelli riferiti dall'EMEA nelle informazioni sul prodotto (Focetria), riguardano 471 bambini vaccinati contro l'H5N1, pochi anche questi, e gli studi di riferimento non sono attualmente accessibili.

Sull'**AS03** i dati riportati sulla scheda tecnica di Pandemrix si riferiscono agli studi per il vaccino della GSK contro l'H5N1. I numeri che riguardano i bambini sono molto piccoli e ogni paragrafo in cui si parla di fasce di età pediatrica inizia dicendo "se la vaccinazione è considerata necessaria ..." quasi a togliersi ogni responsabilità.

Un adiuvante simile (AS04) è contenuto nel Cervarix, il vaccino contro il papillomavirus della GSK, utilizzato da alcuni anni, prevalentemente in Europa.

Riguardo alle **donne gravide**, sulle schede tecniche di entrambi i prodotti si dichiara che "non si dispone attualmente di dati sull'uso in gravidanza". Si afferma poi che "i dati sulle donne gravide vaccinate con diversi vaccini non adiuvati contro l'influenza stagionale non suggeriscono malformazioni o tossicità neonatale" e che "gli studi su animali con i nuovi vaccini contro l'H1N1v non indicano tossicità riproduttiva". Si conclude infine che l'uso di questi ultimi vaccini "può essere considerato durante la

gravidanza se si pensa che sia necessario, tenendo conto delle raccomandazioni ufficiali". Un bel problema per chi dovrà decidere.

Per quanto riguarda l'efficacia, poco sappiamo per ora dei nuovi vaccini. La quantità di anticorpi evocati dagli altri prodotti a cui si fa riferimento, sarà la stessa? E poi la produzione di anticorpi non significa automaticamente che il vaccino proteggerà dalle complicazioni e dalla morte. Servono studi disegnati apposta per verificarlo, studi che non abbiamo neppure per la vaccinazione contro l'influenza stagionale, come segnalato da tempo dalla Cochrane Vaccines Field (*BMJ 2006;333:912-915*).

Molti si chiedono come mai l'FDA, contrariamente all'EMA, non ha finora autorizzato vaccini adiuvati.

L'industria prospetta per il futuro un ampio uso di queste sostanze (molte sono allo studio) che aumentano la risposta immunitaria e rendono quindi più efficaci antigeni che evocano una scarsa produzione di anticorpi, come accade per l'antinfluenzale, inoltre permettono un risparmio sui costi consentendo di utilizzare minori quantità di antigene per ogni dose. Ricevere meno antigene, quindi meno "principio attivo" sarebbe un vantaggio anche per chi si vaccina. Rimane però il dubbio, se pure quasi solo teorico, che gli adiuvanti possano interferire in modo indesiderato sui meccanismi del sistema immunitario favorendo risposte paradossali di tipo autoimmune. Questo sarebbe il motivo delle resistenze dell'FDA, stando a quanto dice la Morgan Stanley Research Europe in un documento del maggio 2008. I dubbi sulla sicurezza a distanza degli adiuvanti vengono in effetti sollevati da diversi autori (*Drug Discovery Today 2009; 14: 541-551*, FDA meeting December 2008, BioPharm International, August 2007). Sarà quindi necessario che la sorveglianza tenga conto anche di questa ipotetica reazione a lungo termine, tutt'altro che facile da monitorare. E viene da chiedersi se sia il caso di somministrare vaccini adiuvati a bambini e gravide, senza un'adeguata sperimentazione clinica che riguardi anche questo aspetto.

C'è poi da tenere sotto controllo l'eventuale comparsa di sindrome di Guillain-Barré (neuropatia periferica che può dare paralisi), visto l'eccesso di casi osservato nel 1976 dopo la vaccinazione di 40 milioni di americani contro un virus influenzale anch'esso di derivazione suina.

L'eventuale uso di **confezioni multidose** – previste sia per i vaccini autorizzati in Europa che negli USA - creano ulteriori incertezze. Intanto contengono Thiomersal, un sale di mercurio usato come disinfettante, oggetto di accese discussioni nei primi anni 2000 dopo che la stessa FDA chiese che venisse tolto quanto prima dai vaccini per un principio di cautela a fronte della potenziale tossicità (neurologica e renale) del mercurio. Gli studi al riguardo eseguiti finora non hanno dimostrato una correlazione causale con effetti gravi, ma la maggior parte dei vaccini – specie quelli per i bambini - oggi non lo contiene più per una doverosa prudenza.

Esiste poi un rischio infettivo collegato all'uso delle confezioni multidose che l'Australian Infection Control Association e l'Australasian Society of Infectious Diseases, hanno segnalato ("a significant potential risk to patient safety") al loro governo (*BMJ 2009;339:b3656*).

Il vaccino contro l'influenza stagionale può difendere dal nuovo virus H1N1?

I risultati di uno studio effettuato durante l'epidemia dei mesi scorsi in Australia, mostrano che il vaccino stagionale – anche se contiene uno dei tanti tipi già conosciuti di H1N1- non offre protezione significativa

contro il nuovo H1N1 in nessuna fascia di età (*Euro Surveill.* 2009;14(31)). Ciò conferma l'ipotesi che, per essere efficace, il vaccino debba essere altamente specifico.

Come potrebbe reagire il sistema immunitario alle due vaccinazioni contro l'H1N1v e il virus dell'influenza stagionale?

Non si sa. Anthony Fauci, in un'intervista pubblicata su *Nature*, dice che non sono mai stati testati gli effetti della somministrazione di due vaccini contro due diversi H1N1. Se si fa prima il vaccino contro l'H1N1 pandemico, quello contro il virus influenzale stagionale aumenterà la risposta oppure creerà una competizione antigenica o, ancora, un'interferenza? Potrebbe essere che dandoli assieme l'organismo dia una risposta potenziata contro l'influenza stagionale e non svolga invece un buon lavoro contro quello pandemico oppure ne amplifichi la risposta. E se si dà il vaccino pandemico dopo la vaccinazione per l'influenza stagionale, ne aumenterebbe l'effetto oppure lo annullerà? Dal punto di vista immunologico è impossibile fare previsioni.

Di fronte a tutte queste domande con risposte incerte, non stupisce che **in tutto il mondo molti operatori sanitari**, primi destinatari del vaccino contro il nuovo virus, **non vogliono vaccinarsi**. Sono uno su due ad Hong Kong (*BMJ* 2009;339:b3391), uno su tre in Francia (*L'Express* 9/9/2009), un terzo degli infermieri nel Regno Unito (*BMJ* 2009;339:b3421) e in Spagna i medici hanno espresso la loro contrarietà in un documento congiunto pubblicato su più di 30 Blog sanitari (*El Pais* 3/9/2009). Non mancano neppure le posizioni critiche di parti consistenti di cittadini che non desiderano vaccinarsi o vaccinare i propri figli. Le registrano indagini eseguite in Canada, Israele (*BMJ* 2009;339:b3461) e negli Stati Uniti (*LA Times* 25/9/2009). **Gli operatori sanitari di New York** si sono ribellati all'obbligatorietà imposta loro per la vaccinazione, che prevede addirittura la perdita del posto di lavoro per chi non si vaccina. Chiedono maggiori certezze su efficacia e sicurezza.

La notizia si può leggere al seguente indirizzo: <http://www.newswithviews.com/NWV-News/news165.htm>

Se tante sono le incertezze sui vaccini, non mancano neppure **sulla malattia**. Questo nuovo virus, a detta di tutti, non ha provocato per ora epidemie più gravi dell'influenza stagionale, ma rimangono da indagare le rare forme respiratorie gravi viste anche nei sani più spesso in giovane età. Attualmente le informazioni non sono sufficienti per esprimersi, servirebbero accertamenti approfonditi, compresa l'autopsia. Così come nessuno è in grado di sapere se il virus rimarrà tale o cambierà (per mutazione? riassortimento con altri virus?) diventando più aggressivo. E se cambiasse, i vaccini mirati all'attuale H1N1 potrebbero non essere utili.

Tutto ciò che si può fare è **informare correttamente** i medici e i cittadini su ciò che si sa e ciò che non si sa, **lasciando a ciascuno la facoltà di decidere**.