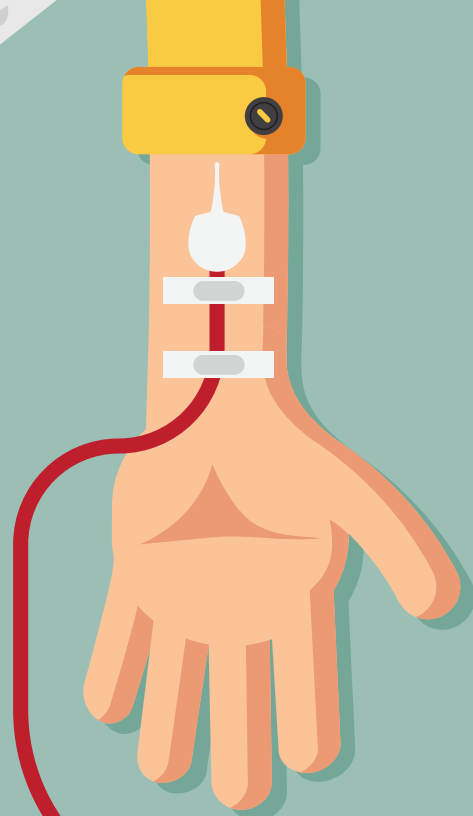




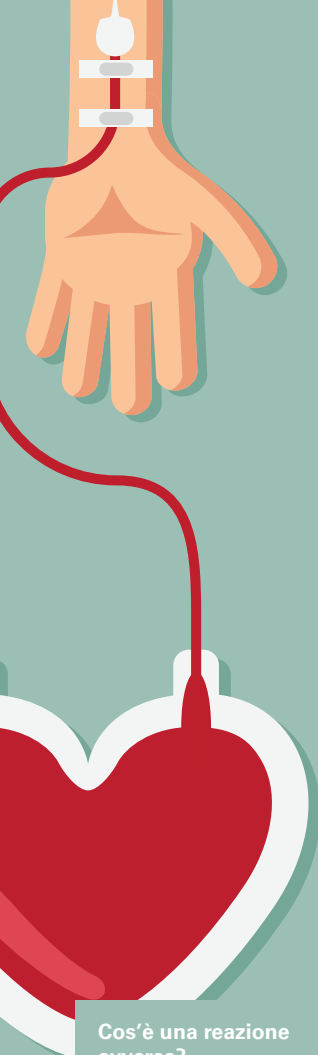
IoVaccino



**esami**  
prevaccinali



UNA GUIDA COMPLETA



#### Cos'è una reazione avversa?

Un effetto nocivo e non voluto.

Tale definizione include:

- l'uso conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale;
- l'uso non conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio (off-label) quali sovradosaggio, uso improprio o abuso del medicinale;
- errori terapeutici;
- associazione all'esposizione per motivi professionali.

*Per "effetto" in questo contesto si intende che si sia almeno una ragionevole possibilità di una correlazione causale tra il medicinale e l'evento avverso.*

I vaccini sono la più importante forma di prevenzione dalle malattie infettive e sono i farmaci più controllati e sicuri sul mercato. Nonostante tutto, però, possono dare luogo a reazioni avverse.

## È davvero possibile sapere a priori se un bambino avrà una reazione avversa dopo un vaccino?

I vaccini possono provocare reazioni avverse.

Si tratta di casi rari, ma che possono comunque accadere.

Tra le reazioni avverse più pericolose ci sono le reazioni da ipersensibilità (compreso lo shock anafilattico) e i casi di malattie demielinizzanti (per ora dimostrati solo per alcuni vaccini anti-influenzali). È inoltre possibile che compaiano casi, meno gravi ma più frequenti, di eventi avversi come le convulsioni febbrili o la porpora trombocitopenica idiopatica. Esistono poi una serie di reazioni molto blande e molto comuni, per esempio la febbre, il dolore in sede di inoculo e il pianto inconsolabile.

Eventi avversi VERI	Eventi avversi FALSI
Febbre	Disturbo dello spettro autistico
Pianto inconsolabile	ADHD
Convulsioni febbrili (in soggetti predisposti)	Dislessia/discalculia e altri disturbi specifici dell'apprendimento
Anafilassi	Ritardo di linguaggio
Sindromi demielinizzanti (Guillain-Barré)	Ritardo di crescita
Porpora trombocitopenica idiopatica	Sclerosi multipla
	Sindrome ASIA

Capita di trovare online consigli riguardo ad esami pre-vaccino che potrebbero consentire di capire, a priori, se il bambino avrà o meno un evento avverso VERO (non consideriamo quindi gli eventi avversi che eventi avversi non sono).

### Ma è davvero possibile? Questi test sono affidabili? E perché lo Stato non li fa a tutti i bambini?

Ad oggi la scienza, quella seria degli studi clinici e preclinici pubblicati su riviste scientifiche accreditate, ci dice molto poco in merito.

In questa piccola guida andremo a valutare quali sono le cose che sappiamo sul "predire" gli eventi avversi da vaccini.





Ricapitolando,  
un test per avere  
senso deve  
avere le seguenti  
caratteristiche:

**1** permetterci di  
intervenire in  
virtù dei risultati

**2** essere capace di  
generare pochi  
"falsi positivi" e  
"falsi negativi"

**3** essere  
scientificamente  
validato

**4** essere  
costo-efficace

ESAMI PREVACCINALI  
UNA GUIDA COMPLETA  
©IOVACCINO 2017



PAGINA 3

## I test diagnostici

Non si può discutere della possibilità di utilizzare o meno un test diagnostico prevaccinale se non si sa cosa sono e come funzionano i test diagnostici in generale.

### Cos'è un test diagnostico e quali caratteristiche deve avere?

In generale un test diagnostico, specie se deve essere applicato come screening ad una larga fetta della popolazione, deve avere una serie di caratteristiche.

La prima è che il test deve fornire una **possibilità di scelta**, ovvero se il test risultasse positivo dobbiamo poter intervenire in qualche modo. Nel caso di un ipotetico test pre-vaccino, se il test risultasse positivo, allora non si vaccinerebbe il soggetto a rischio. Questo ha senso e non sarebbe una novità difficile da accettare per la comunità scientifica. Già ora alcune persone vengono escluse dalla vaccinazione per via del rischio di eventi avversi o di probabile inefficacia del vaccino (quelle che vengono chiamate "controindicazioni assolute o temporanee (1)).

Questo, nel caso dei vaccini, si può fare solo avendo una risposta al test molto prima dell'iniezione. Il discorso può sembrare banale, ma se il test ha lo scopo di trovare un valore che cambia nel tempo sarà molto difficile applicarlo nella pratica clinica. Se invece si tratta di un test che riporta un valore che si mantiene nel tempo, allora potremo davvero pensare di usarlo.

Il secondo problema di un test diagnostico è la **precisione** (in termini scientifici: sensibilità e specificità), specie in questo ambito. Ogni test ha infatti "falsi positivi" e "falsi negativi". I falsi positivi, nel nostro caso, sono le persone che potrebbero tranquillamente essere vaccinate e invece vengono escluse. I falsi negativi sono invece i casi in cui un paziente che non dovrebbe ricevere il vaccino verrà vaccinato. Se il nostro ipotetico test generasse troppi falsi positivi e falsi negativi, non potremmo usarlo sull'intera popolazione.

Un terzo problema, che è forse il più importante, è che il test deve essere **validato**. Se il test non è validato da uno serie di studi scientifici seri, allora è inutile proporlo. Le ragioni sono facilmente comprensibili: uno screening di massa ha dei costi e bisogna essere sicuri che porti i risultati sperati. Non va infatti dimenticato l'aspetto economico: perché abbia senso usare un test, è necessario che l'intervento che deriva dal risultato di questo test sia costo-efficace.

Queste premesse possono fare da guida a chi si chiede se ha senso far fare al proprio figlio dei test prima di un vaccino. **Se il test che vi viene proposto rispondesse a tutte queste caratteristiche, allora potrebbe valere la pena farlo.**

Una volta fatta questa premessa, possiamo iniziare a ragionare su quali siano i test che potrebbe avere senso fare in un bambino prima della vaccinazione.

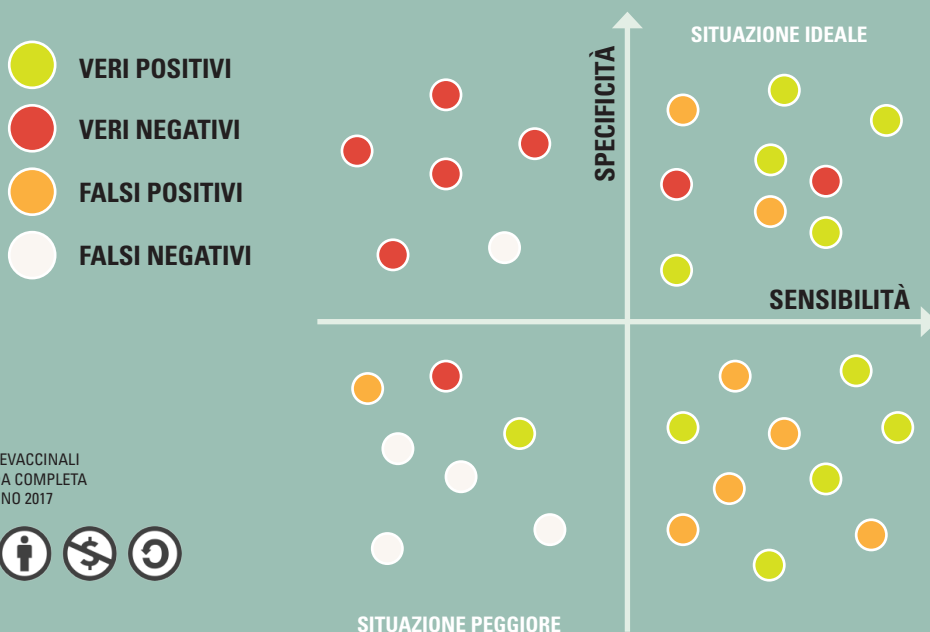
Se da una parte è importante capire quale test fare, bisogna anche capire **quali eventi vogliamo prevenire**. Diffidate di chi sostiene che un solo test sia abbastanza per prevenire ogni reazione avversa. Il test X sarà in grado di predire la malattia Y e nient'altro, specie se si tratta, come vedremo poi, di test genetici.

In primo luogo bisogna dire che gli eventi avversi VEROI gravi sono davvero molto rari. Per prevenire un singolo caso di shock anafilattico dovremmo fare il test per ogni singolo antigene su almeno 10 milioni di bambini. Un'opzione impraticabile anche avendo a disposizione un test davvero affidabile che ad oggi non esiste. Allo stesso modo non saremo mai in grado di prevenire i casi di malattie demielinizzanti, proprio perché i casi sono davvero troppo pochi. In entrambi i casi non esistono in letteratura informazioni utili a capire a priori il rischio associato a questi eventi avversi. Va però fatto notare che, nel caso ci siano indicazioni di precedenti con questi eventi avversi, il soggetto

(sia esso un bambino o un adulto) non dovrebbe ricevere ulteriori vaccinazioni o essere vaccinato in ambiente protetto valutando rischio/beneficio. Queste sono alcune delle controindicazioni assolute alla vaccinazione.

Il fatto che queste reazioni avverse siano così rare crea un doppio problema allo sviluppo di test affidabile: è molto difficile pensare ad uno studio scientifico strutturato e ripetibile che permetta di valutare un possibile marcatore, specie se questo è presente solo al momento della vaccinazione.

I costi sarebbero non giustificabili: immaginate di dover misurare al momento del vaccino un valore che cambia poco dopo. Quanti prelievi dovrete fare per trovare 5-10 persone che svilupperanno lo shock anafilattico? Stando alle attuali stime potrebbero servire tra i 10 e i 100 milioni di prelievi. Anche assumendo di pagare 1 euro a campione (cifra non reale, qualsiasi test in commercio costa molto di più), i costi sarebbero insostenibili. Tali costi, come abbiamo già detto, seppur esorbitanti, potrebbero avere senso solo nel caso in cui fosse dimostrata una reale efficacia di screening.



In questo grafico abbiamo rappresentato come varia il significato di un test a seconda del rapporto tra specificità (probabilità che un sano risulti test-negativo) e sensibilità (probabilità che un malato risulti test-positivo).

Non esiste (e non può esistere) un test diagnostico che sia sensibile e specifico al 100%. La situazione ideale, che varia a seconda dei test, viene valutata di volta in volta a seconda di quanto necessario.



## I test prevaccino: tra scienza e realtà.

Cerchiamo ora di capire se è possibile trovare un test per eventi avversi meno rari, come le convulsioni febbrili o la trombocitopenia idiopatica (un temporaneo abbassamento delle piastrine).

La trombocitopenia è una riduzione della conta delle piastrine. In alcuni casi, non si scoprono le cause di questa condizione (viene quindi definita "idiopatica"). Questa condizione può essere reversibile.

### Ma è davvero possibile prevederli e prevenirli?

Un gruppo di studiosi nordeuropei (2) ha recentemente provato a dare una risposta a questa domanda, lavorando sui registri di nascita e vaccinazione di diverse migliaia di bambini. Grazie ad un finanziamento da circa mezzo milione di dollari del NIH (National Institutes of Health), è stato possibile scoprire quali sono i fattori genetici che predicono la comparsa di questo evento avverso.

Cerchiamo di fare un passo indietro e capire insieme cosa sono i fattori genetici che possono aumentare il rischio di reazioni avverse a farmaci (vaccini compresi) o all'insorgenza di malattie.

Ognuno di noi ha un proprio codice genetico: come ben sappiamo il genoma (o codice genetico) dell'uomo è un po' diverso da quello degli altri animali e questo spiega la differenza tra i vari esseri viventi. La cosa interessante è che esistono alcune importanti differenze a livello genetico anche tra persona e persona, tanto da determinare la grande variabilità che si può osservare tra persona e persona: occhi chiari o scuri, altezza, colore dei capelli e così via.

Oltre a determinare le differenze visibili a occhio nudo, tale diversità genetica può anche modificare il rischio di sviluppare eventi avversi al vaccino (o anche altre malattie). Questo è un fatto ben noto nella comunità scientifica, specie nel caso di eventi avversi ad alcuni farmaci.

Un esempio su tutti riguarda un farmaco anti-HIV chiamato *abacavir*: una piccola percentuale dei pazienti che prendono questo farmaco va incontro ad una forma allergica molto grave. Si è scoperto che questi pazienti avevano un particolare assetto genetico che li metteva a rischio di questa reazione: coloro che hanno questo assetto (chiamato HLA-B5701) presentano circa il 50% di probabilità di sviluppare la reazione, gli altri nessuna. Da quando si è fatta questa scoperta, praticamente nessuno ha più avuto questo tipo di reazione avversa a causa di questo farmaco. Semplicemente, chi è a rischio riceve un altro tipo di farmaco.

**Sarebbe possibile applicare la stessa formula agli eventi avversi da vaccino?**  
Per scoprirlo possiamo tornare a valutare il risultato dello studio sulle convulsioni febbrili (4).

Lo studio funzionava in questo modo: vennero reclutati 929 bambini che avevano sviluppato le convulsioni febbrili entro 2 settimane dalla vaccinazione (dopo questa data è improbabile che esista una correlazione con il vaccino, in quanto le convulsioni sono legate alla febbre, non al vaccino in sé), 1070 bambini che avevano sviluppato convulsioni febbrili non correlate al vaccino (bisogna ricordarsi che la stragrande maggioranza dei casi di convulsioni non ha nulla a che spartire con il vaccino) e 4118 bambini sani. Si è poi provveduto a mappare l'intero genoma di tutti questi bambini, cercando di trovare l'assetto genetico comune a tutti coloro che avevano sviluppato convulsioni dopo la vaccinazione.

Il risultato dello studio è incoraggiante: **due geni che fanno parte del sistema dell'immunità innata, l'IL144L e il CD46, contengono alcune varianti che sono associate ad un aumento del rischio di convulsioni febbrili post vaccino.**

In pratica, sarebbe possibile con un semplice esame del sangue capire se il bambino è a rischio di sviluppare o meno le convulsioni post vaccino. Sarebbe fantastico, ma come sempre in medicina non è tutto così semplice.

In realtà infatti questo test indica un aumento del rischio davvero basso, intorno al 40-50%.

Nel caso delle convulsioni febbrili, il test risulta positivo in più bambini che sviluppano le convulsioni rispetto a quelli che non le sviluppano. In pratica, il test è positivo in 6 bambini con le

convulsioni e in 4 senza. Per intenderci, per essere davvero attendibile, in caso di convulsioni febbrili il test dovrebbe essere positivo in 10 bambini su 10. Senza convulsioni, non dovrebbe mai essere positivo. Invece, con risultati così scadenti, il test ha quasi la stessa valenza del lancio di una moneta (50/50). Questo vuol dire che, se in condizioni normali un bambino corre un rischio di convulsioni febbrili appena superiore a quello di essere colpito da un fulmine (8 probabilità su 100.000 di sviluppare l'evento avverso, 1 su 100.000 quella di essere fulminato), il rischio di avere le convulsioni con questo assetto genetico è di circa 10-12 probabilità su 100.000. Per rendere l'idea, il rischio di sviluppare convulsioni febbrili post-vaccinazione se si decide di vaccinare tra i 12 e i 24 mesi è 2 volte superiore a quello che si corre vaccinando per tempo, ovvero circa 16 probabilità su 100.000. Inoltre non avrebbe alcun senso fare un test su questo evento avverso perché lo scopo della vaccinazione è proteggere i bambini da malattie molto pericolose. A fronte di questo la febbre è un evento avverso più che accettabile, visto il grande beneficio che i vaccini offrono.

Questi dati, che derivano dalle analisi di farmacovigilanza e da studi post-marketing, possono apparire piuttosto tecnici, ma vogliono dire una cosa piuttosto semplice: **le convulsioni febbrili possono colpire sia in presenza che in assenza dell'assetto genetico predisponente. Sono solo più frequenti (e di pochi casi per 100.000 vaccinati) nei bambini predisposti.**

Possiamo quindi dedurre due cose: primo, se dovessimo decidere di non vaccinare tutti i bambini con questo assetto genetico, ci troveremmo ad escluderne un numero eccessivo. Secondo, difficilmente saremo in grado di azzerare i casi convulsioni febbrili. Per dirla in modo tecnico: il test è troppo poco sensibile e troppo poco specifico.

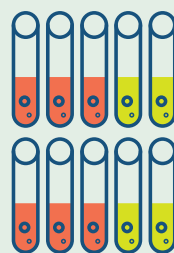


**929**  
bambini con convulsioni febbrili entro 2 settimane dalla vaccinazione



**2 geni**

**1.092**  
bambini con convulsioni non correlate temporalmente alla vaccinazione



**6 test positivi**  
su 10 bambini  
con episodi convulsivi

**40-50%**  
**più frequenti**

**Analisi del rischio:**



**10-12 per 100.000**  
se prima dei 12 mesi



**16 per 100.000**  
se tra i 12 e i 24 mesi



**4.118**  
bambini senza alcun episodio di convulsioni

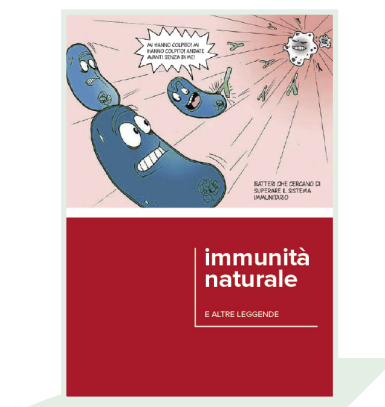
## Conclusioni

Ad oggi quindi, non ha senso usare questo genere di analisi. In un futuro, se e quando saremo in grado di sviluppare test più affidabili, potremo forse usare le informazioni del codice genetico per prevedere e prevenire gli eventi avversi.

In futuro potrebbe essere possibile valutare l'assetto genetico per capire se un bambino è a rischio per gli eventi avversi o meno.

Oggi valutare l'intero codice genetico costa circa 1.000 euro, tra 10 anni potrebbe costarne 50. Allo stesso modo, tra 10 anni avremo a disposizione molti più dati per poter capire davvero quali siano i "marker" da andare ad analizzare. In conclusione è quindi verosimile che, tra qualche decina di anni, potremmo davvero applicare questo genere di analisi.

*Se volete approfondire il tema dell'immunità naturale e della valutazione degli anticorpi prima della vaccinazione, scaricate la Guida "Immunità naturale e altre leggende".*



### Bibliografia:

- (1) Guida alle controindicazioni alla vaccinazioni, ed. 2017
  - (2) Feenstra B, Pasternak B, Geller F, Carstensen L, Wang T, Huang F, et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. Nat Genet [Internet]. 2014 Dec;46(12):1274–82. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng.3129>
  - (3) Ma S-J, Xiong Y-Q, Jiang L-N, Chen Q. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2015 Jul 17;33(31):3636–49.
  - (4) <http://www.nature.com/ng/journal/v46/n12/full/ng.3129.html>
- A. Melzi, Genitori e Vaccini: Tutto quello che dovresti sapere sui test prevaccino - Expert Rev Vaccines. 2015 Jul;14(7):935-47. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249. Epub 2015 May 2. Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design. Whitaker JA1, Ovsyannikova IG, Poland GA.
  - Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG. Vaccinomics and personalized vaccinology: is science leading us toward a new path of directed vaccine development and discovery? PLoS Pathog 2011; 7: e1002344.
  - Davis RL. The vaccine adverse event reporting system and vaccine safety research in the genomics era. Vaccine 2012; 30: 1162-1164

