

I polli influenzano il mercato

La pandemia aviaria è il gregario, che nel ciclismo tira la volata al campione. Il campione, in questo caso è il normale vaccino influenzale, che ogni anno verso ottobre viene preceduto da annunci sempre uguali, al punto che si potrebbero riproporre intere pagine di giornali un anno per l'altro: ci saranno dai 5 agli 8 milioni di italiani a letto per influenza. Si aggiunge anche che l'influenza costa alla collettività come una finanziaria, e lascia sul campo, solo in Italia, circa 5.000 morti. Da questo quadro discende la necessità di vaccinare gli anziani, i malati, il personale sanitario. Ma un po' tutti sono invitati, come si vedrà, a prendere nel dovuto conto questa protezione, a partire dai bambini, vero volano dell'epidemia stagionale.

Quest'anno, ancora di più che negli anni passati, il messaggio è stato rinforzato fra agosto e ottobre dallo spettro della pandemia aviaria. L'influenza dei polli da ceppo H5N1, manifestatasi per la prima volta a Hong Kong nel 1997 ha nella realtà fatto strage di pennuti (circa 150 milioni nel mondo, fra morti per malattia e abbattimenti) ma ha ucciso solo 60 persone, tutte nel Sudest asiatico, dove la promiscuità fra uomini e pollame nei mercati delle megalopoli ha facilitato il passaggio di un virus che per ora non è comunque ancora

adattato all'uomo. La trasmissione umana non è stata ancora provata, e la rete di sorveglianza dell'Organizzazione mondiale della sanità vigila per cogliere i primi casi di un cluster di casi umani.

Eppure la pandemia è come se fosse già alle porte, inevitabile. Come nel caso della SARS, i veri veicoli dell'«infezione» si stanno dimostrando essere i media, alimentati da una pleora di organizzazioni ed esperti che si ritengono in dovere di produrre vaticini di sicura sventura. E, come si diceva, l'allarme pandemia fa da lepre ai normali programmi vaccinali, che senza fondamento vengono presentati come il primo baluardo per contenere la sicura ondata dell'H5N1.

Un virus che influenza i media più delle persone

Verso settembre i media cominciano a riportare il seguente pronostico: «La pandemia è inevitabile: non è questione di se ma di quando». La frase piace, tanto che rimbalza nel volgere di pochi giorni da un opinion leader all'altro. La usa Rino Rappuoli, direttore scientifico della Chiron (autore del cosiddetto vaccino antipandemico, insieme a Solvay e Sanofi Pasteur, già opzionato dal ministro Storace in 35 milioni di dosi). La ripetono a ruota l'amministratore delegato della Chiron Luca Guerzoni; il direttore del Dipartimento Global medical affairs della Solvay Bram Palache; il direttore medico della Sanofi Pasteur Luigi Biasio; il direttore del Centro per il controllo delle malattie (CCM) del Ministero della salute Donato Greco; il direttore della task force sulla pandemia Pietro Crovari; il virologo dell'Università di Milano Fabrizio Pregliasco; infine il ministro della salute Francesco Storace.

L'inevitabilità di un evento che nessuno può dire quando avverrà è pari a quella dell'eruzione del Vesuvio. Ma il fatto stesso di non poterla escludere la fa diventare imminente. La pandemia non è solo inevitabile, è anche prossima: fra una e l'altra passano in genere 40 anni. Ebbene, l'ultima pandemia risale al 1968, si fa presto a fare i conti.

Terzo gradino: questa non sarà come quella del 1968 o quella del 1957 (che invero nessuno ricorda come una catastrofe, almeno in Italia), bensì come la Spagnola del 1918. Anche allora, si argomenta, l'influenza colpiva preferibilmente i giovani e si manifestava con violentissime polmoniti, probabilmente provocate da liberazione di citochine con conseguenti emorragie, che portavano a morte in pochi giorni. Proprio come alcuni di quei sessanta casi colpiti dalla pandemia attuale dal 1997 a oggi.

Il legame, per alcuni ancora un po' labile, fra la catastrofe della Spagnola e l'attuale influenza aviaria viene rinsaldato da una serie di proiezioni che in breve tempo coprono l'intero spettro dei numeri: i Centers for Disease Control (CDC) di Atlanta, prudenti, prevedono, in caso di passaggio del H5N1 sull'uomo, una ventina di milioni di vittime nel mon-



do. Il responsabile del programma influenze dell'OMS rilancia a 50-100 milioni di morti. A Malta, in un convegno dell'ESWI (un gruppo di lavoro europeo sull'influenza sponsorizzato da Chiron, Aventis, Berna, Roche e Solvay, come si può vedere dal sito della conferenza <http://www.eswi.org>, ESWI 2005) viene finalmente fornita anche la proiezione sull'Italia: 16 milioni a rischio contagio, 2 milioni di ospedalizzati e 150 mila morti.

Alcuni giorni dopo il Sole24Ore registra un calo di consumi di carne di pollo del 20 per cento. A poco valgono le rassicurazioni di Aldo Grasselli, presidente della Società italiana di medicina veterinaria: «Gli allevamenti italiani sono costantemente monitorati, non ci sono contatti con la popolazione. I nostri veterinari pubblici sparsi sul territorio sono 5.800. In Italia ci sono già state epidemie di influenza aviaria, ma senza nemmeno un uomo colpito».

La globalizzazione viene addotta come possibile fattore facilitante la pandemia, ma si omette di ricordare che la globalizzazione riguarda anche i sistemi di sorveglianza come quello dell'OMS, che ovviamente non era presente ai tempi della Spagnola.

Tra agosto e settembre le riviste Nature e Science pubblicano due studi epidemiologici (Neil 2005, Longini 2005) che simulano la partenza di una forma altamente contagiosa di epidemia umana di influenza del tipo H5N1 dal Sudest asiatico, analizzando le forme più efficaci di contenimento: la strategia vincente si rivela un tipo di intervento che, come nel caso della SARS, si fonda sul reporting immediato dei casi, l'attuazione di forme di quarantena degli infetti, di limitazione dei viaggi, chiusura delle scuole e degli uffici pubblici, unito al trattamento ad anello dei contatti con circa 3 milioni di dosi di antivirale.

La notizia dura un giorno sulle pagine scientifiche, per cedere il passo a un messaggio diverso: bisogna pensare al peggio, se la pandemia riesce a saltare le misure passive di protezione e sfugge dal serbatoio asiatico l'unica soluzione è avere vaccino pandemico per tutti e una scorta adeguata di antivirali. Con un decreto il ministero della salute opziona 35 milioni di dosi di vaccino pandemico, a tutt'oggi inesistente, e 6 milioni di dosi di antivirale oseltamivir della Roche, reputato in grado di contrastare l'influenza in corso.

Un vaccino non vale l'altro

Avvicinandosi al primo ottobre, data di apertura della campagna vaccinale normale, si scopre che anche il trivalente messo a punto quest'anno (che per il virus A contiene un antigene H1N1 e un antigene H3N2; per il virus B un antigene analogo al ceppo B/Shanghai) può aiutare contro la pandemia. Almeno per tre motivi, due scientifici e uno politico industriale.

Spiega Pregliasco: «Il trivalente protegge da quelle parti in comune che il virus pandemico avrà con le influenze normali». Si fa notare, inoltre, che la immunizzazione verso l'influenza di stagione ridurrebbe il rischio di coinfezione con il virus H5N1, e di un suo adattamento all'uomo per «riassortimento genico». Ragionamento, invero, che avrebbe senso eventualmente (e sempre presupponendo una buona effica-

cia del vaccino) nel Sudest asiatico, molto meno in Italia, dove, se mai arriverà, il virus sarà già adattato all'uomo.

Più interessante la motivazione psicologico industriale, fatta propria anche dal ministero. Spiega Pietro Crovari: «Vaccinare molto sarà importante anche in previsione della possibile pandemia. E' importante oliare il meccanismo in modo che le persone a rischio si abituino alle vaccinazioni e sappiano cosa fare e dove andare. In Italia vanno bene le vaccinazioni sugli anziani ma non riusciamo a raggiungere gli under 65 a rischio». Con questo «allenamento annuale», l'industria, come spiega Pregliasco, «sarà preparata a soddisfare l'esigenza di vaccino. Quando ci sarà la pandemia avremo bisogno di 60 milioni di dosi di in brevissimo tempo. Questo sarà possibile solo se l'industria sarà stimolata a produrre 20 milioni di prodotti per l'influenza normale, che contiene contemporaneamente 3 dosi dirette contro tre ceppi di virus. In caso di necessità si potrebbe riconvertire le linee di produzione verso il solo ceppo pandemico: 20 per 3 fa 60, avremmo vaccino antipandemico per tutti».

Sembra di capire che si tratti di una condizione posta dai produttori, che potrebbe essere riassunta in questi termini: se si vuole avere il vaccino in quantità sufficienti per l'intera popolazione in caso di pandemia bisogna impegnarsi subito a consumare, ogni anno e per sempre, almeno un terzo di questa quantità per la normale influenza.

Commenta Vittorio Demicheli, esperto di vaccini e sanità pubblica per la Regione Piemonte: «Non importa cosa ne fate: chi vaccinate e perché – dice l'industria – l'importante è che il costo degli investimenti necessari per potenziare la produzione siano interamente sostenuti dall'acquirente. Negli Stati Uniti la risposta è stata: vacciniamo bambini e adulti anche se serve a poco o niente. In Europa invece si è detto: cerchiamo almeno di vaccinare le persone ad alto rischio che ne avranno un beneficio».

L'Italia, a giudicare da quanto dichiarato dal decreto ministeriale «Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2005-2006» (Ministero salute 2005), si pone a metà strada fra Europa e Stati Uniti: «E' necessario che venga raggiunto l'obiettivo di copertura del vaccino antinfluenzale di almeno il 33 per cento della popolazione», vi si legge, «per ottenere, in via indiretta, un incremento della capacità produttiva delle aziende tale da consentire la disponibilità di un numero di dosi di vaccino sufficienti a coprire le necessità della popolazione, compatibilmente con il verificarsi di condizioni ottimali per la produzione di vaccino pandemico».

La tentazione di vaccinare anche al di fuori delle categorie raccomandate è forte. Da quando, a partire da tre anni fa, i CDC di Atlanta hanno cominciato a invitare a immunizzare anche i bimbi dai 6 ai 23 mesi, per i quali sono più pesanti le conseguenze di un'eventuale influenza, la tentazione si è fatta strada in Canada (lo Stato dell'Ontario ha addirittura proposto la vaccinazione gratuita per tutti) e in Italia. Il Ministero della salute italiano, infatti, dà sì la priorità alle categorie a rischio, però ricorda che «il vaccino giova anche alle persone di tutte le età, che desiderano prevenire la malattia e contribuire all'interruzione della catena epidemiologica dell'infezione» (Ministero salute 2003).

Oltre a un discreto numero di pediatri, schierato a favore della vaccinazione di tutti i bambini è anche il MoIGe, il Movimento italiano genitori sostenuto nelle sue iniziative (fra cui un sito internet dedicato all'argomento, www.prevenzioneinfluenza.it) da aziende come Chiron e Sanofi. Una propensione positiva verso il vaccino viene costantemente incentivata anche nei medici di famiglia italiani, che per ogni paziente (che rientri nelle categorie ministeriali) vaccinato si vedono riconoscere una tariffa minima di 6,16 euro. Tariffa che può essere maggiorata con la compartecipazione delle stesse case farmaceutiche.

Un vaccino di efficacia modesta

Ma ha senso una vaccinazione di massa contro l'influenza? Ed è poi veramente così efficace contro l'infezione? Teoricamente le ragioni non mancherebbero per vaccinare i giovani: «Sono soprattutto loro a essere colpiti dall'epidemia e quindi rappresentano il principale bacino di trasmissione dell'influenza», spiega Stefania Salmaso, dell'Istituto superiore di sanità, «In Giappone, per esempio, hanno dimostrato che vaccinando i più giovani si proteggono anche gli anziani» (Reichert 2001).

Attualmente in Italia si vaccina contro l'influenza la metà degli ultrasessantacinquenni (l'obiettivo è arrivare a una copertura del 75 per cento) e il 12 per cento degli adulti. Il vaccino ha effetti collaterali abbastanza trascurabili e funziona, secondo quanto affermato nel decreto dal Ministero della salute 70-90 volte su 100 (un po' meno negli anziani). Chi ha preso il vaccino, quindi, può contrarre lo stesso l'influenza. Se invece di considerare l'efficacia teorica del vaccino (efficacy) contro i casi di influenza confermati in laboratorio se ne misura più correttamente l'efficacia sul campo nel ridurre i casi sintomatici (effectivness), le performance del vaccino crollano a un 30-40 per cento. Infatti, se si esclude probabilmente il momento di picco dell'epidemia, dove i virus A e B dell'influenza riescono probabilmente a prendere il sopravvento sugli altri, nell'arco della stagione le vere influenze probabilmente non arrivano a rappresentare nemmeno un terzo delle varie forme parainfluenzali (determinate da rinovirus, adenovirus, il virus sinciziale respiratorio, i parainfluenzali e via enumerando fino ad arrivare a circa 200 specie, per le quali il trivalente è ovviamente acqua fresca), come dimostra peraltro anche «l'andamento settimanale dei campioni clinici raccolti, degli isolamenti virali e dell'incidenza della sindrome influenzale» registrato annualmente dall'ISS e riportato nell'allegato 3 del decreto ministeriale sulla prevenzione influenzale (Ministro salute 2005).

Avendo come obiettivo l'effectivness del vaccino, il Coch-

rane Vaccine Field ha appena concluso una trilogia di revisioni sistematiche che mette in luce i modesti risultati del trivalente. L'ultimo studio in ordine di tempo, pubblicato in grande evidenza sul numero del primo ottobre di Lancet (Jefferson 2005 b), esamina l'efficacia della vaccinazione negli anziani, concludendo che essa è modesta per individui ricoverati in case di riposo e ancora più bassa per coloro che vivono nella comunità. In particolare, per i primi, i vaccini non mostrano un'efficacia significativa nel ridurre i casi di influenza e malattie similinfluenzali, mentre sono più efficaci nel contenere le complicanze più gravi, le ospedalizzazioni e i decessi. Per tutti gli altri anziani, invece, si è osservato che i vaccini riducono i ricoveri per polmonite di quasi il 30 per cento e i decessi del 42 per cento, ma non hanno effetti statisticamente significativi contro influenza, disturbi parainfluenzali e polmonite.

Sono dati apparentemente poco coerenti fra loro (come è possibile che il vaccino non riduca i sintomi influenzali e sia in grado invece di ridurre la mortalità?). Una possibile spiegazione sta nel fatto che la revisione – a detta dell'epidemiologo angloitaliano Tom Jefferson che l'ha condotta insieme a Vittorio Demicheli e altri ricercatori italiani – mette insieme studi diversi, molti dei quali studi di coorte che tendono sovrastimare gli esiti. «In realtà», spiega Jefferson, «il quadro che esce da questa revisione è che l'efficacia del vaccino è modesta, e che mancano studi adeguati per mettere alla prova vaccini potenzialmente più promettenti come l'adiuvato e il virosomale».

Ancora più grigia la valutazione dell'efficacia del vaccino che emerge dalla revisione sui bambini, anch'essa pubblicata su Lancet in febbraio (Jefferson 2005 b), e quella sugli adulti, per ora presente solo in formato elettronico sulla Cochrane Library (Demicheli 2005). Anche in queste due categorie la reale efficacia del vaccino contro le varie forme influenzali non supera il 30 per cento, e nel caso dei bambini con meno di due anni è prossima allo zero.

Difficile, con questi dati, giustificare una spinta alla vaccinazione universale. Tanto meno un uso del vaccino trivalente come prima risposta alla minaccia pandemica. Lo studio, che ha avuto nelle scorse settimane la copertura di tutti i grandi media britannici e statunitensi è passato sotto silenzio in Italia. Probabilmente la prossima mossa dei ricercatori del Cochrane sarà andare a verificare con una revisione sistematica l'efficacia del vaccino per i malati cronici e le altre categorie a rischio, di cui il ministero raccomanda la vaccinazione. Ci saranno altre sorprese?

Luca Carra



Vaccino pandemico

La Chiron, la Aventis Pasteur, e la Solvay sostengono che il vaccino antipandemico in linea teorica si può già fare. Il mese scorso Anthony Fauci, capo del National Institute of Allergy and Infectious Disease americano, ha dichiarato (NIAID 2005) che i primi risultati della sperimentazione con il vaccino antipandemico della Aventis Pasteur sono positivi.

Ostacolo alla vaccinazione di massa è l'alto contenuto di principio attivo, rispetto al vaccino tradizionale, necessario per ottenere l'immunizzazione: «Con queste dosi si riuscirà a immunizzare in un anno al massimo 500 mila persone» avverte su Foreign Affairs il direttore del Center for Infectious Disease Research and Policy Michael Osterholm (Osterholm 2005).

Dai laboratori della Chiron di Siena, il direttore delle ricerche Rino Rappuoli, afferma però di possedere la formula per un vaccino efficace e conveniente dal 2001: «L'anno dopo i primi casi di Hong Kong abbiamo messo a punto un vacci-

no per il ceppo H5N1 e l'abbiamo sperimentato. Risultato: nessuna risposta nella formulazione normale, piena risposta invece con l'aggiunta di un adiuvante, l'MF59, che la Chiron già usa da anni per i propri vaccini tradizionali in Italia. Sperimentazioni ripetute sui ceppi di influenza aviaria delle annate 2003-2004 hanno dato gli stessi risultati. L'immunizzazione si ottiene con la dose normale, 15 microgrammi. Il che significa che in un anno di dosi se ne possono produrre più di un miliardo».

Restano due problemi non da poco: i tempi di produzione e la reale efficacia del composto: «Dal momento dello scoppio della pandemia passano tre mesi prima che il ceppo individuato arrivi nei nostri laboratori», spiega lo stesso Rappuoli, «poi ci vogliono altri 5 mesi per produrlo, e altri 4 mesi per farlo arrivare alla gente». Totale un anno, durante il quale la eventuale pandemia avrebbe campo libero.

L'ottimismo industriale sull'efficacia del vaccino va ovviamente preso con beneficio di inventario: «Solo gli studi sul campo possono dimostrare che funziona», spiega Demicelli, «e per ora il vaccino nemmeno esiste».

Vaccino antinfluenzale. Cos'è. A chi è consigliato. Quando va preso. Quanto costa.

Il vaccino

Il virus dell'influenza è soggetto a mutazioni, per garantire l'efficacia del vaccino antinfluenzale è necessario aggiornare annualmente la composizione. In base ai dati raccolti sui ceppi virali circolanti dal Global Influenza Surveillance Network dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è stata approvata la formulazione del vaccino antinfluenzale per la stagione 2005-2006. Si tratta di un vaccino trivalente costituito da:

- antigene analogo al ceppo A/Nuova Caledonia/20/99 (H1N1)
- antigene analogo al ceppo A/California/7/2004 (H3N2)
- antigene analogo al ceppo B/Shanghai/361/2002

I tipi

In Italia sono disponibili 4 tipi di vaccino antinfluenzale:

- vaccino split, indicato per la vaccinazione di bambini e adulti
- vaccino adiuvato, raccomandato per la vaccinazione delle persone con più di 65 anni
- vaccino virosomale, adatto per la vaccinazione di bambini e adulti
- vaccino a subunità, consigliato per la vaccinazione dei bambini e degli adulti che in passato hanno avuto reazioni indesiderate alla vaccinazione antinfluenzale

A chi si consiglia

Per ridurre le complicanze della malattia la vaccinazione è raccomandata ad alcune categorie a rischio:

- persone con più di 65 anni
- adulti o bambini con malattie respiratorie, cardiache, renali o metaboliche
- bambini e adolescenti in cura con acido acetilsalicilico e a rischio di Sindrome di Reye
- donne in gravidanza
- bambini nati prematuri e con peso corporeo inferiore ai 2500 g, ma solo dopo il compimento del 6° mese
- medici e personale sanitario di assistenza
- personale di servizi pubblici (per esempio insegnanti, dipendenti pubblica amministrazione, addetti delle poste e telecomunicazioni)
- medici veterinari e personale a contatto con animali (per esempio allevatori, macellatori).

Quando

In base all'andamento delle epidemie influenzali in Italia il periodo ottimale per la vaccinazione è da metà ottobre a fine novembre. Per gli adulti è sufficiente una sola dose di vaccino che deve essere somministrata per via intramuscolare. Per i bambini sotto i 9 anni invece sono raccomandate due dosi pediatriche da somministrare per via intramuscolare a distanza di quattro settimane, la seconda dose entro i primi giorni di dicembre.

Prezzo

A partire da ottobre il prezzo dei vaccini diminuisce del 25-27%. Il costo quindi è compreso tra gli 8 e gli 11 € a seconda del tipo di vaccino. È disponibile gratuitamente presso le ASL per le fasce di popolazione a rischio in base ai piani di vaccinazione definiti dalle regioni.

I farmaci antivirali

Pare che fra i vari antivirali in commercio l'oseltamivir abbia una certa efficacia contro la pandemia, cosa che ha spinto molti governi, fra cui quello italiano, a rifornirsene.

«Non ci sono prove», spiega Michael Osterholm «che gli attuali farmaci antivirali possano aiutare davvero se l'influenza pandemica si manifesterà con

un attacco ai polmoni dovuto a una tempesta di citochine, come nei casi più recenti di infezioni da H5N1».

Inoltre, un recente studio, pubblicato sul numero del primo ottobre di Lancet (Bright 2005), ha mostrato che la resistenza ad alcuni farmaci antinfluenzali sarebbe aumentata del 12 per cento negli ultimi dieci anni. I principi attivi chiamati in causa sono gli adamantani, una classe di antivirali, tra cui l'aman-

tadina e la rimantadina, usati da oltre 30 anni per combattere il virus dell'influenza di tipo A. «Questo dato è allarmante e ha una serie di implicazioni sui programmi di approvvigionamento di farmaci per la profilassi e il trattamento dell'influenza nel caso dello scoppio di una pandemia» ha osservato Rick Bright, autore della ricerca.

Bibliografia

- Bright RA et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. Lancet 2005; 366: 1175.
- Demicheli V et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Cochrane Review). The Cochrane Library 2005; 3. <http://www.update-software.com/Abstracts/ab001269.htm>
- ESWI. Comunicato stampa su pandemia. Malta, 2005. www.medinews.it/pballegati/00%20-%20Comunicato%20ESWI%202005%20.doc
- a. Jefferson T et al. Safety of influenza vaccines in children. Lancet 2005K; 366: 803-804.
- b. Jefferson T et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. Lancet 2005; 366: 1165.
- Ministero salute. Circolare numero 1 relativa alla prevenzione e al controllo dell'influenza per la stagione 2005-2006. 5 agosto 2005. <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/phPrimoPiano.jsp?id=262>
- Ministero salute. Chi dovrebbe essere vaccinato. Comunicato stampa influenza 2003-2004. <http://www.ministerosalute.it/dettaglio/pdPrimoPiano.jsp?id=188?=&id=2>
- NIAID. Media Roundtable: On the Frontlines of Influenza Research. 2005. <http://www3.niaid.nih.gov/news/focuson/flu>
- Longini IM et al. Containing Pandemic Influenza at the Source. Science 2005; 309: 1083.
- Neil MF et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature 2005; 437: 209.
- Osterholm MT. Preparing for the next Pandemic. Foreign Affairs, luglio/agosto 2005. <http://www.foreignaffairs.org/20050701faes-say84402/michael-t-osterholm/preparing-for-the-next-pandemic.html>
- Reichert TA et al. The Japanese Experience with Vaccinating Schoolchildren against Influenza. N Engl J Med 2001; 344: 889.