

Corso di aggiornamento
**"VACCINAZIONI: COSA BISOGNA SAPERE E NON
DIMENTICARE"**

Aula Magna- IRCCS Burlo Garofolo
6 novembre 2017

Quando ha senso e quando non ne ha dosare gli anticorpi vaccinali

DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

**Per questa relazione non ho ricevuto
compensi dalle Big Pharma**



**né dai produttori di vaccini
(300 milioni di euro all'anno)**



**né dai produttori di «acqua energizzata»
(330 milioni di euro all'anno per cure omeopatiche in Italia)**



**1. RIVACCINARE SENZA
MISURARE
O DECIDERE DOPO
MISURA DELLA RISPOSTA
VACCINALE?**



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

L'ACIP raccomanda di ripetere il ciclo vaccinale quando l'assunzione di dosi precedenti non può essere conosciuta con certezza.

ACIP's General Practice Best Guidelines for Immunization

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>

Maschio 8 anni

Ultima somministrazione (6aa, DTPaIPV) ricade nel «caso Codroipo»

> E' prescritta la ripetizione della vaccinazione mancante

Eseguono la determinazione di anticorpi

- anti-HBsAg 167 UI/L
- Anti-morbillo: assenti

Eseguono una nuova determinazione in un lab. all'estero:

- Meningococco 1:20, rosolia 38.9 IU/mL, difterite 0.07 IU/mL
- Polio, parotite e pertosse negativi

Il bambino ha un difetto dell'immunità per cui non risponde ai vaccini, o ha saltato altri vaccini oltre a quelli dell'ultima seduta?

Gli esami mostrano una normale risposta immunitaria

[illegible]

14) Esistono esami precisi idonei a comprendere quale sia il “vaccino omesso”? se sì che attendibilità hanno tali esami? A chi devo rivolgermi? Che esami devo chiedere?

Si possono misurare gli anticorpi contro molti antigeni vaccinali, ma richiedono un prelievo venoso e hanno un costo.

Si rischia di ottenere risultati di difficile interpretazione che possono condurre ad effettuare scelte errate

Trovare risposte incomplete per singoli vaccini può essere confondente

Non sempre i kit misurano gli anticorpi verso gli stessi antigeni vaccinali (per il vaccino è sufficiente ottenere anticorpi bloccanti l'infezione o le tossine)



1. Rivaccinare senza misurare o misurare prima di decidere
2. **Che significato ha la misura degli anticorpi contro i vaccini**
3. **Posso risparmiare dosi di vaccino in «soggetti a rischio» misurandone la risposta?**
4. **Ha senso fare esami immunologici prima di cominciare i vaccini?**
5. **Ci sono altri casi in cui il dosaggio degli anticorpi anti vaccinali ha un utilità**

2. Che significato ha la misura degli anticorpi contro i vaccini

Possono essere correlati o surrogati di protezione

	DEFINIZIONE
CORRELATO	Una risposta immune anti-vaccinale strettamente legata alla protezione dall'infezione, dalla malattia o da altro parametro definito (infezione, malattia, ospedalizzazione, morte)
CORRELATO ASSOLUTO	Una quantità di risposta immune specifica che fornisce una protezione vicina al 100%
CORRELATO RELATIVO	Una quantità di risposta immune specifica che fornisce una protezione in una percentuale minore di casi
COCORRELATO	Una quantità di risposta immune specifica tra diversi correlati
SURROGATO	Una quantità di risposta immune specifica che non è di per sé protettiva ma che predice il vero (spesso sconosciuto) correlato

VIRUS	
MECCANISMO PREVENUTO	VACCINI
Viremia	Vaiolo, febbre gialla, morbillo, parotite, rosolia, polio, varicella, HAV, HBV, encefalite giapponese, tickborne encephalitis
Replicazione mucosale	Influenza, rotavirus
Invasione di pelle e mucose	Papillomavirus
Invasione neuronale	Rabbia
Riattivazione in neuroni	Zoster

BATTERI	
MECCANISMO PREVENUTO	VACCINI
Batteriemia	Hib, meningococco, pneumococco, tifo (Vi)
Replicazione mucosale	Pertosse, tifo (Ty21a)
Azione di tossine	Difterite, tetano, pertosse, colera, antrace
Replicazione in macrofagi	TBC

- La maggior parte dei vaccini attuali sono basati sulla produzione di anticorpi
- Il meccanismo di protezione non è necessariamente il meccanismo di guarigione dall'infezione
- La memoria indotta dai vaccini può essere critica in particolare in malattie con lungo periodo di incubazione come l'epatite B. Qui la memoria centrale B basta, anche con livelli bassi di anticorpi circolanti. Non così per l'Hib.
- I correlati di immunità possono cambiare in base a età, sesso, genetica
- I correlati possono essere definiti sulla base di diversi parametri prevenibili
- Grandi cariche possono superare l'immunità indotta da vaccino

Vaccine	Test	Correlate of protection
Diphtheria	To	
Hepatitis A	EL	
Hepatitis B	EL	
Hib polysaccharides	EL	
Hib conjugate	EL	
Influenza	HA	
Lyme	EL	
Measles	M	
Pneumococcus	EL	
Polio	SN	
Rabies	SN	
Rubella	Irr	
Tetanus	To	
Varicella	SN	

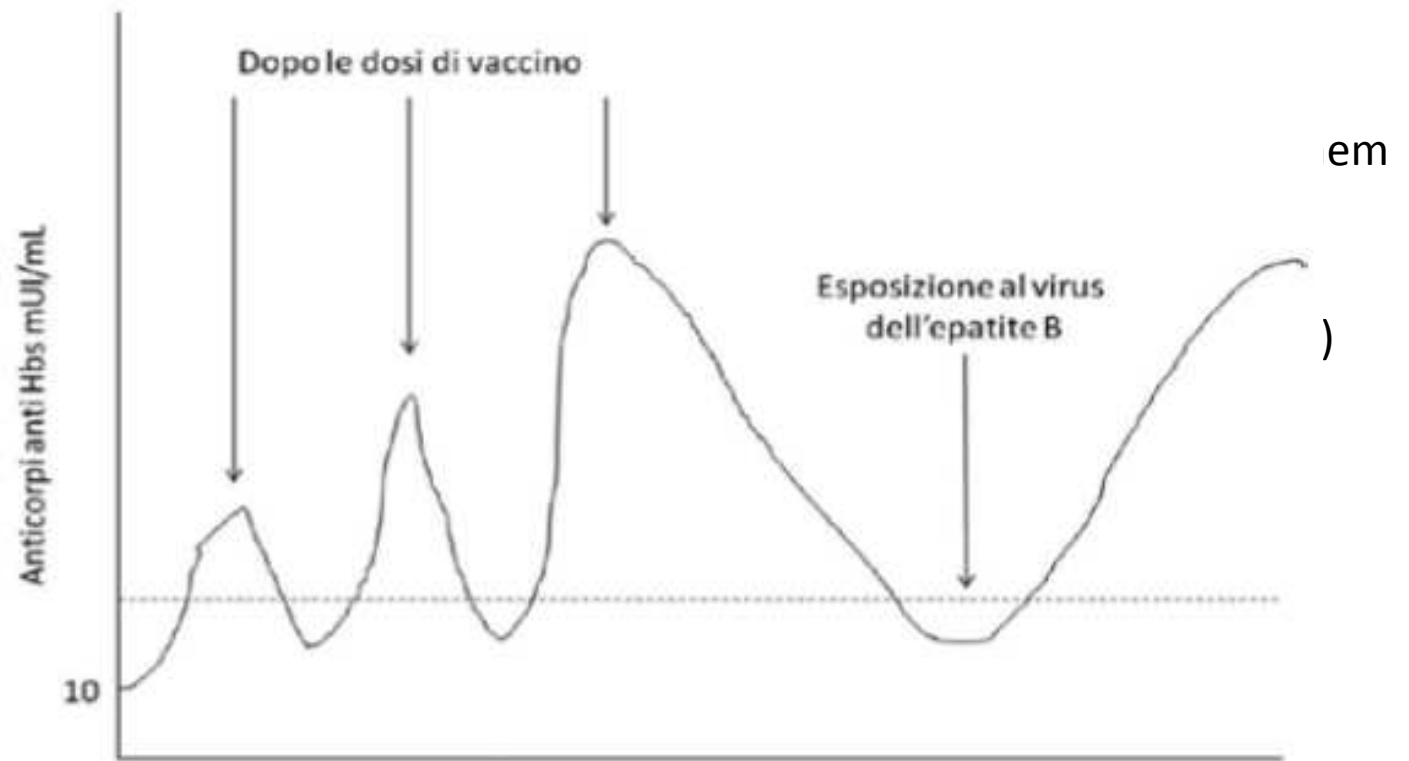


Figura 2.

Dinamica della risposta anticorpale alla vaccinazione contro l'epatite B.

HAI = emoagglutinazione

SN = serum neutralization

Assoluto: difterite, tetano, morbillo e rosolia

Per influenza, Ig sieriche e mucosali sono cocomplicati sinergici

3. Posso risparmiare dosi di vaccino in «soggetti a rischio» misurandone la risposta?

L'unico modo efficace per risparmiare dosi di vaccino è l'utilizzo dei vaccini combinati multicomponente.

4. Ha senso fare esami immunologici prima di cominciare i vaccini?

Gli unici rischi significativi legati ai vaccini riguardo le infezioni da virus attenuati in bambini con grave immunodeficienza combinata (SCID)

Nella pratica:

- I virus attenuati vengono proposti dopo l'anno di età, quando una SCID non può essere passata inosservata



Eccezione è il rotavirus,
proposto al 3° mese

Anche nei bambini con immunodeficienza i virus vivi attenuati possono essere consigliati laddove si preveda:

1. Che la competenza immune è sufficiente a prevenire una grave infezione vaccinale
2. Che dal vaccino risulti un'immunità efficace

I bambini con immunodeficienza meritano quindi una valutazione immunitaria preventiva. I vaccini sono raccomandati se:

- Linfociti CD4 $\geq$ 500 cell/microL, CD8 $\geq$ 200 cell/microL, risposta ai mitogeni normale

(CDC CD4+ > 1000 tra 1 e 6 years, e 1500/mcL prima dell'anno)

Se in anamnesi familiare c'è una storia di immunodeficienza o di infezione grave da virus vaccinale, è bene fare una valutazione immunologica prima possibile e dilazionare la somministrazione di vaccini vivi.

Gli altri vaccini rischieranno solo di essere inutili.

Se in anamnesi ci sono malattie autoimmunitarie o neurologiche, non c'è alcuna evidenza circa l'utilità di eseguire esami immunologici preventivi. Perché:

1. Non c'è evidenza che i vaccini scatenino malattie autoimmuni
2. Non ci sono esami che permettono di predire effetti collaterali dei vaccini (tolto il caso dei vaccini vivi negli immunodepressi)

A) Esami di primo livello:

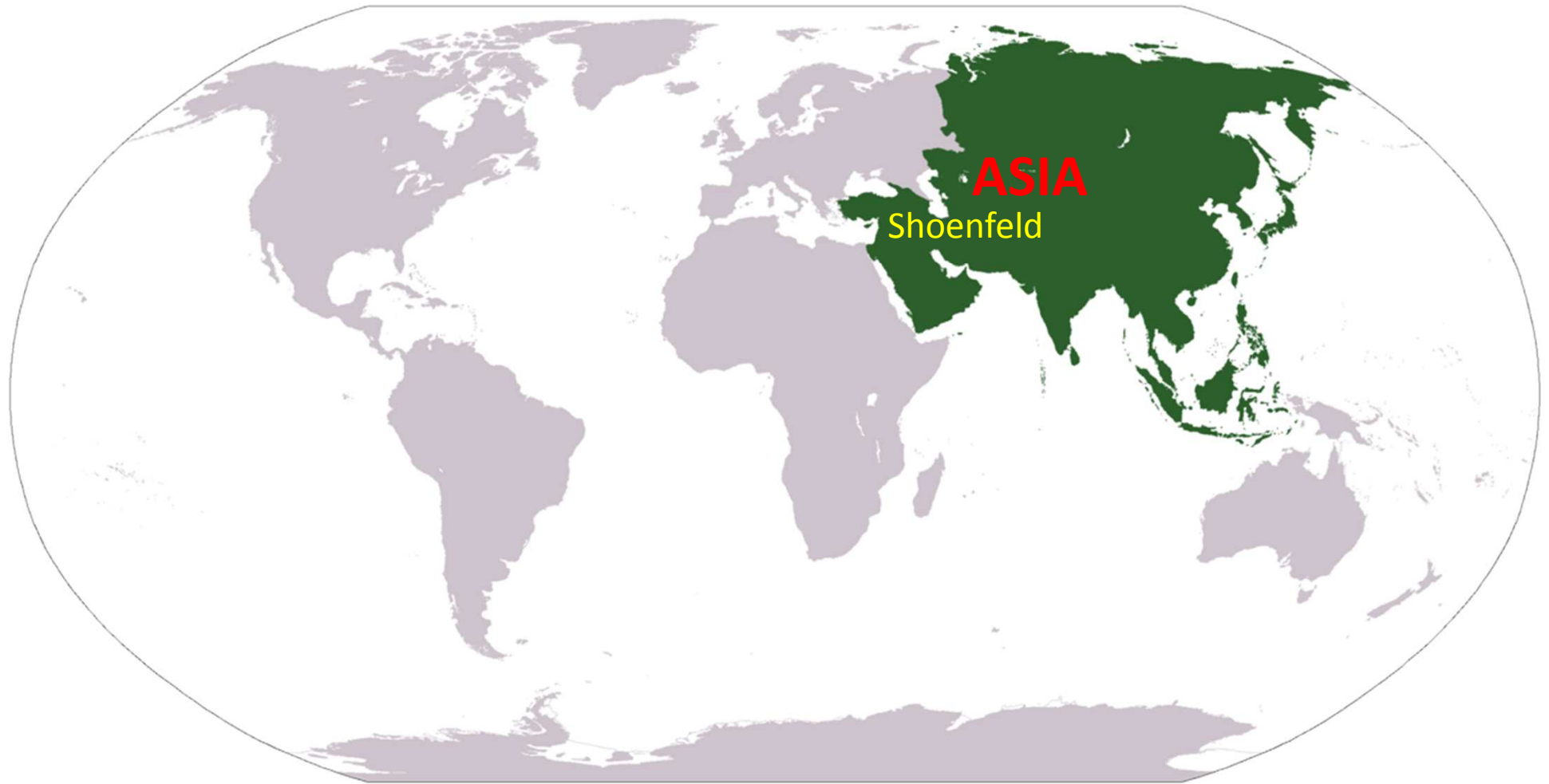
- *Emocromo con formula*
- *Elettroforesi proteica, PCR, fibrinogeno, GGT*
- *Dosaggio dei minerali (sodio, potassio, magnesio, calcio, fosfato, zinco)*
- *Dosaggio delle immunoglobuline*
- *Dosaggio di vitamina D, omocisteina, acido folico, vitamina B12, acido urico*
- *Test per la ricerca delle intolleranze alimentari*
- *Tipizzazione linfocitaria*
- *Esame completo delle urine*

B) Esami di secondo livello (3):

- *Tipizzazione tessutale HLA ad alta risoluzione o almeno il test per la malattia celiaca*
- *Dosaggio quantitativo degli anticorpi antitetanici (anche nei non vaccinati)*
- *Analisi dei polimorfismi del DNA (su sangue o saliva)*
- *Antiossidanti enzimatici: superossido-dism., catalasi, glut-peross.*
- *Antiossidanti non enzimatici: glutathione ridotto e ossidato, vitamina A, vitamina C*
- *Dosaggio delle porfirine urinarie: uroporfirine e coproporfirine (espressione di danno farmacologico, intossicazione di metalli tossici o di sostanze chimiche tossiche, disordini genetici, patologie epatiche, stress ossidativo, ecc.)*
- *Dosaggio degli aminoacidi plasmatici (compresa l'omocisteina) e urinari (valutazione di un danno metabolico)*
- *Dosaggio della glutathione S-transferasi (valutazione della capacità di detossificazione)*

<http://www.informasalus.it/it/articoli/test-laboratorio-vaccini.php>

Ma siamo sicuri che i vaccini son inducano malattie autoimmuni?

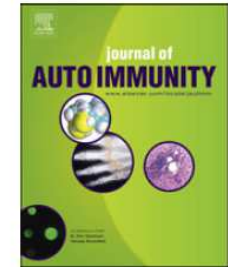




Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Autoimmunity

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jautimm



Review

‘ASIA’ – Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants

Yehuda Shoenfeld^{a,b,*}, Nancy Agmon-Levin^a

^aThe Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Department of Medicine B' Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

^bIncumbent of the Laura Schwarz-kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel

Home > Journals > Journal of Autoimmunity > Editorial Board

Submit Your Paper

View Articles

Guide for Authors



Abstracting/ Indexing

Track Your Paper



Order Journal



Journal Metrics

CiteScore: 7.43 ^①

More about CiteScore

Impact Factor: 7.641 ^①

Journal of Autoimmunity Editorial Board

Editor-in-Chief

M.E. Gershwin, MD

University of California, Davis, Davis, California, USA

Co Editor-in-Chief

Y. Shoenfeld

Tel-Aviv University, Tel-Hashomer, Israel



Evidence Refuting the Existence of Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA)

Rohan Ameratunga, MBChB, PhD, FRACP, FRCPA, FFSc, ABMLI, FRCP, FRCPATH^a, David Gillis, MBBS, FRACP, FRCPA^b, Michael Gold, MBChB, DCH, MD, FRACP, FCP^c, Allan Linneberg, MD, PhD^{d,e,f}, and J. Mark Elwood, MD, DSc, FRCPC^g
Auckland, New Zealand; Brisbane, Queensland, Australia; Adelaide, South Australia, Australia; and Copenhagen, Denmark

Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) was described in 2011. Over time the condition and its triggers have broadened to include several autoimmune disorders, the macrophagic myofasciitis syndrome, the Gulf war syndrome, the sick building syndrome, siliconosis, and the chronic fatigue syndrome. The aluminum-containing adjuvants in the hepatitis B vaccine and the human papillomavirus vaccine in particular have been stated to be the major causes of the disorder. Here, we review the specificity of the diagnostic criteria for ASIA. We also examine relevant human data, pertaining to causation, particularly from patients undergoing allergen-specific immunotherapy (IT). Patients undergoing allergen-specific IT receive 100 to 500 times more injected aluminum over 3 to 5 years, compared with hepatitis B and human papillomavirus vaccine recipients. In a large pharmacoepidemiological study, in contrast to case series of ASIA, patients receiving aluminum-containing allergen IT preparations were shown to have a *lower* incidence of

autoimmune disease. In another clinical trial, there were no increases in exacerbations in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus immunized with the hepatitis B vaccine. Current data do not support the causation of ASIA by vaccine adjuvants containing aluminum, which should be of reassurance to patients undergoing routine immunizations as well as to those undergoing allergen-specific IT. © 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (J Allergy Clin Immunol Pract 2017;■:■-■)

Key words: ASIA; SLE; Autoimmunity; Vaccines

BACKGROUND AND EVOLUTION OF ASIA

Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) was first described in 2011.¹ ASIA has been defined as a group of disorders caused by aluminum-containing vaccine



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Immunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yclim



Lack of evidence for post-vaccine onset of autoimmune/lymphoproliferative disorders, during a nine-month follow-up in multiply vaccinated Italian military personnel



Claudia Ferlito^a, Vincenzo Barnaba^b, Sergio Abrignani^c, Mauro Bombaci^c, Alessandro Sette^d, John Sidney^d, Roberto Biselli^e, Enrico Tomao^f, Maria Sofia Cattaruzza^g, Valentina Germano^a, Michela Ileen Biondo^a, Gerardo Salerno^a, Patrizia Lulli^a, Sara Caporuscio^a, Andrea Picchianti Diamanti^a, Mirella Falco^a, Valentina Biselli^h, Patrizia Cardelli^a, Alberto Autoreⁱ, Elena Lucertiniⁱ, Donato Pompeo De Cesare^j, Mario Stefano Peragallo^k, Florigio Lista^k, Carmela Martire^b, Simonetta Salemi^a, Roberto Nisini^l, Raffaele D'Amelio^{a,*}

Ma siamo sicuri che i vaccini son inducano malattie autoimmuni?



Yehuda Shoenfeld
Congress President



5. Ci sono altri casi in cui il dosaggio degli anticorpi anti vaccinali ha un utilità?

Anticorpi anti-vaccini

- Per studio
- Per sospetto di ID
 - Ipogamma transitoria
 - Difetto specifico di risposta
- Condizioni particolari mancate dosi (anche a campione)
- Vaccini eseguiti in corso di trattamento immunosoppressivo o inimmunoglobuline
- Rosolia

- Non si studiano la memoria centrale B e la risposta T cellulare

RICCARDO, 14 mesi

Infezioni ricorrenti dall'età di tre mesi

2 Bronchioliti

3 Tonsilliti (2-3 volte)

2 Oriti

2 Gastroenteriti (Adenovirus, Rotavirus)

Guarigione sempre pronta, senza complicanze

Lab: IgG 545 mg/dl (v.n. 553-971) borderline

IgA <19 mg/dl (v.n. 26-74) difetto

IgM 91 mg/dl (v.n. 35-81)

Anticorpi antivaccinali (tetano, epatite B) presenti

A 17 mesi: non ulteriori infezioni

IgG 559 mg/dl, IgA < 22 mg/dl, IgM 72 mg/dl

IPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA DELL'INFANZIA

gli anticorpi anti-tetano e l'ipogamma

Dalal I, J Pediatr 1998;133:144-6

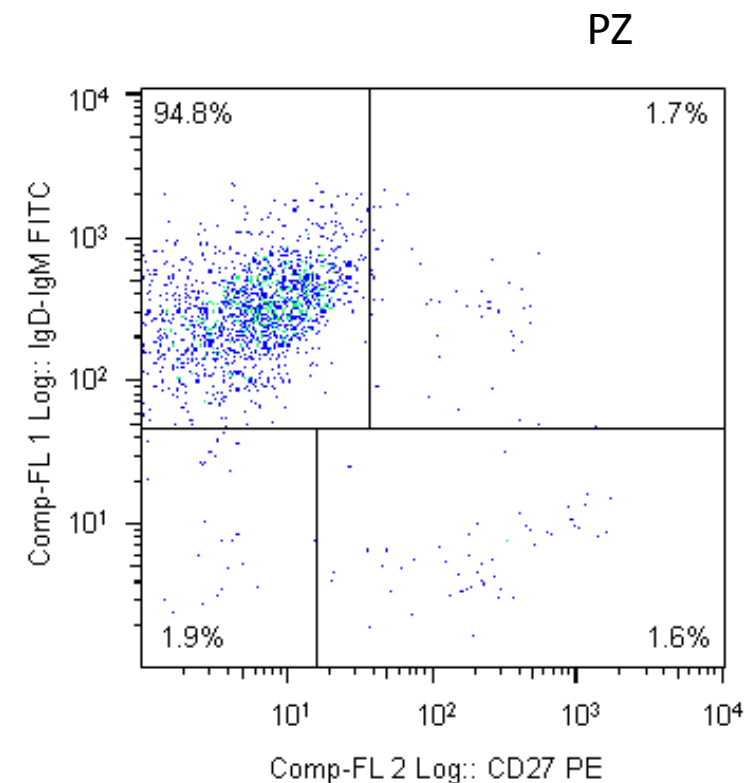
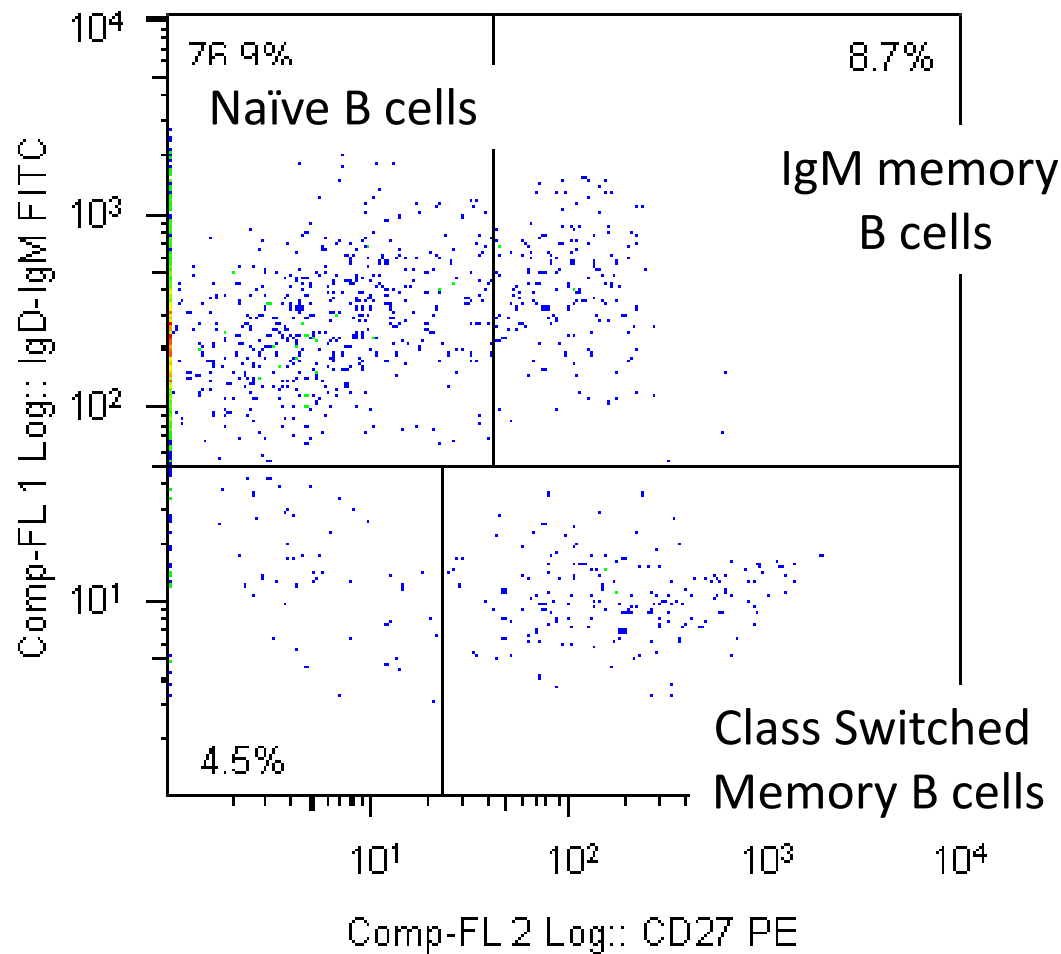
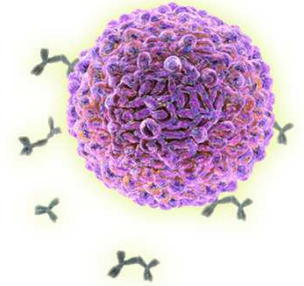
The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood

Ilan Dalal, MD, Brenda Reid, BScN, Eric Nisbet-Brown, MD, PhD, and Chaim M. Roifman, MD

A 10-year prospective cohort study followed the evolution of antibodies in children less than 4 years of age with hypogammaglobulinemia. Three patterns were identified: in group 1, immunoglobulins and antibody production normalized; in group 2, patients continued to have low IgG levels; and in group 3, IgG levels normalized but antibody levels were transient. Statistical analysis showed that invasive infection or low tetanus antibodies at presentation were associated with the development of significant humoral immunodeficiency. (J Pediatr 1998;133:144-6)

LINFOCITI B:

Naive e memoria, IgM e commutati



Vaccini vivi eseguiti in pazienti trattati con immunoglobuline

circolare 13 luglio 1999 n. 12:

- 3 mesi dopo la somministrazione di Ig antitetaniche o Ig generiche
- 6 mesi dopo la somministrazione di Ig specifiche anti morbillo o di sangue intero
- 7 mesi dopo la somministrazione di plasma o concentrati piastrinici

Nei casi che si decida comunque di procedere con una vaccinazione prima di queste scadenze si deve decidere se procedere con una misura degli anticorpi o se aggiungere comunque un richiamo.

Meno interferenza con i vaccini inattivati (ragionevole attendere 1 mese)