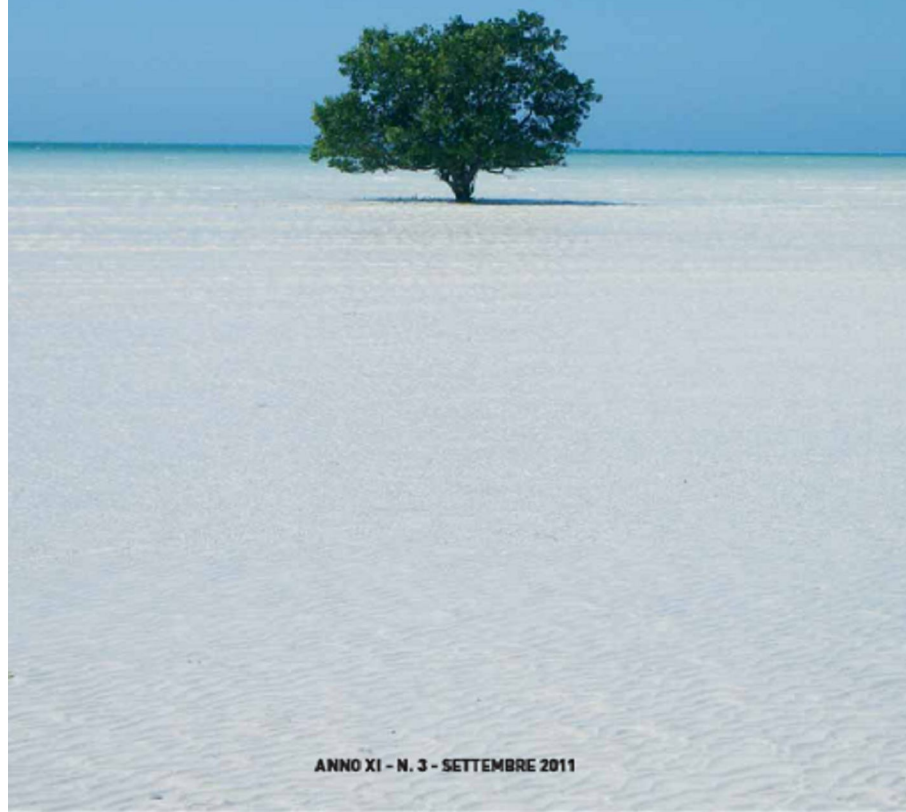


Periodico di Informazione e Divulgazione dell'Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle di Cuneo

OSPEDALE IN



ANNO XI - N. 3 - SETTEMBRE 2011



servizi a:

ospedalin@ospedale.cuneo.it

LA MEDICINA PREVENTIVA:

Il punto su VACCINAZIONI e SCREENING

di **Lorenzo Orione**, SC Unità Valutazione e Organizzazione Screening, ASL CN1/CN2-AO S. Croce e Carle ed **Angelo Pellegrino**, SC Servizio Igiene e Sanità Pubblica, ASL CN1

VACCINAZIONI

L'immunizzazione attiva contro le infezioni può essere ottenuta con l'introduzione nell'organismo umano di una piccolissima quantità di virus o batteri o parti di essi (inattivati, attenuati o di sintesi) che mimano l'infezione naturale e attivano tutti i meccanismi di riconoscimento da parte del sistema immunitario e la produzione di anticorpi specifici, le gammaglobuline.

La prevenzione di una malattia difficilmente curabile o non curabile viene così effettuata facendo produrre all'organismo difese proprie, gli anticorpi, che riconoscono l'agente patogeno responsabile della malattia e lo neutralizzano.

Il principio sfruttato dalla vaccinazione è quello della memoria immunitaria, cioè la speciale capacità del nostro sistema immunitario di ricordare le sostanze estranee, tra cui i microrganismi di diversa provenienza, che hanno attaccato il nostro organismo e contro le quali vengono prodotti anticorpi specifici. La produzione di questi anticorpi, anche a seguito di vaccinazione, viene registrata dal sistema immunitario che è in grado così di reagire in modo immediato di fronte a un nuovo attacco da



parte dello stesso agente patogeno anche a distanza di anni dal primo. Nella maggior parte dei casi, le vaccinazioni proteggono per tutta la vita per cui non sono previsti richiami oltre al ciclo di base. Questo vale per il morbillo, la rosolia, la parotite, la polio e per l'epatite B. Altri vaccini, come quello per il tetano e difterite, hanno un'efficacia teorica di almeno 30 anni, ma dato che la protezione decade con il tempo è necessario eseguire una dose di richiamo periodico ogni 10 anni. La vaccinazione quindi è il modo più sicuro ed efficace per ottenere la protezione da alcune gravi malattie. In caso di epidemie o dell'insorgenza di casi

di patologia infettiva-diffusiva nella comunità, i soggetti vaccinati avranno probabilità molto minori o nulle di ammalare.

Oggi, ovviamente, i vaccini sono diventati uno strumento raffinatissimo in quanto sono ottenuti con metodiche molto sofisticate, utilizzando le moderne tecnologie produttive e le importanti acquisizioni nel campo della genetica, della biologia e della microbiologia. Al momento attuale disponiamo di vaccini, ottenuti con procedure diverse:

- Vaccini costituiti da **agenti infettivi vivi**, ma attenuati, come il vaccino orale di Sabin contro la polio (OPV), il vaccino contro morbillo, parotite e rosolia

(MPR), il vaccino contro la varicella, il vaccino contro la febbre gialla, il vaccino contro la tubercolosi (BCG) e quello orale contro il tifo (Ty25a);

- Vaccini costituiti da **agenti infettivi interi uccisi**, come il vaccino intero contro l'influenza e il vaccino iniettabile contro la poliomielite (IPV);

- Vaccini costituiti da **ossine o costituenti batterici**, inattivati con il formolo o resi atossici per interventi d'ingegneria genetica, come i moderni vaccini contro la pertosse (detti acellulari) e l'anatossina della difterite e del tetano (DTPa). Appartengono a questo gruppo, ad esempio, anche i moderni vaccini polisaccaridici, coniugati a proteine di trasporto, contro lo pneumococco, il meningococco e l'Haemophilus influenzae tipo b (Hib) nonché i vaccini "split" o "a sub-unità" contro l'influenza;

- Vaccini di **sintesi**, come il vaccino contro il virus dell'epatite B, ottenuto mediante tecniche DNA ricombinanti o come il vaccino contro l'HPV/Papillomavirus, ottenuto in laboratorio ricostituendo una proteina che è solo una parte del virus.

Per essere ancor più efficaci, molte preparazioni vaccinali oggi in uso contengono nella fiala un **adiuvante** (in generale fosfato o idrossido di alluminio, o emulsioni olio-acqua) ovvero sostanze che, ritardando l'assorbimento dei principi attivi del vaccino, permettono un contatto prolungato nel tempo fra i costituenti del vaccino e le cellule che sono deputate alla sintesi degli anticorpi e alla difesa (immunità umorale e cellulare). In tal modo la risposta in anticorpi e in cellule di difesa viene fortemente rafforzata, a vantaggio dell'efficacia dell'intervento di prevenzione.

Rispetto alla storica suddivisione delle vaccinazioni in "obbligatorie" e "facoltative", fin dal 2006 la Regione Piemonte ha preferito la distinzione tra vaccinazioni **PRIORITARIE** (da offrire attivamente e gratuitamente a tutta la popolazione o a particolari gruppi a rischio sanitario,

concentrandovi prioritariamente tutti gli sforzi degli Operatori Sanitari) e vaccinazioni **NON PRIORITARIE**, che possono anche prevedere la corresponsione di un contributo economico da parte dei cittadini. Tale distinzione è confermata nell'ultimo Piano Piemontese di Promozione delle Vaccinazioni (PPPV) del 2009 (<http://www.regione.piemonte.it/sanita/sanpub/iaiene/dwd/pppv2009.pdf>).

La precedente definizione di vaccinazioni **OBBIGATORIE** e **FACOLTATIVE** poteva purtroppo indurre nei genitori la sensazione che le seconde fossero assai poco importanti e, conseguentemente, da trascurare, nel momento in cui invece la letteratura scientifica conferma l'utilità di tutti i vaccini. Questo fatto è tanto più vero in quanto, fra qualche anno, vedremo probabilmente venir superata, in tutto il nostro Paese, l'abbigliamento delle vaccinazioni; ci si basa sul convincimento che il miglioramento delle conoscenze porti tutti i genitori all'appropriatezza ed utilizzo consapevole di questo prezioso strumento di prevenzione, senza che si corra il rischio di una riduzione della copertura vaccinale; l'esperienza pilota in corso nella Regione Veneto, al momento, sta dando risultati rassicuranti su questa ipotesi prospettiva.

Intanto, per facilitare la somministrazione dei vaccini ovvero per non effettuare contemporaneamente tante iniezioni al bambino e, pure, per non dover convocare le famiglie con vari appuntamenti, da anni i vaccini non sono più disponibili singolarmente, ma vengono **combinati** fra loro. Per i bimbi al 3° mese di vita, ad esempio, con l'iniezione di una sola fiala si combattono 6 malattie che possono essere anche mortali (Difterite, Tetano, Per-

tosse, Epatite B, Poliomielite e malattie invasive da Emofilo); un progresso enorme che sta infatti portando a una maggiore adesione della popolazione alla pratica vaccinale.

Quando un bambino, un adulto o un anziano effettua una vaccinazione, l'obiettivo che il Pediatra, il Medico di medicina generale ed il Servizio vaccinale si propongono è quello di difenderlo dalla stessa malattia per la quale egli viene vaccinato. E chiaro che l'obiettivo è unicamente quello della prevenzione delle malattie infettive e - nel caso del vaccino contro l'Epatite B e contro alcuni ceppi del Papillomavirus - la prevenzione di malattie tumorali; tuttavia l'introduzione di un agente infettivo, pur attenuato o ucciso, così come l'inoculazione di sostanze estranee, compresi

gli stessi adiuvanti, possono ottenere reazioni "avverse" non desiderate, nella maggior parte dei casi presenti in una minima percentuale di soggetti e costantemente di entità ridotta e transitoria. E

"Dopo la potabilizzazione delle acque, i vaccini rappresentano la più importante scoperta nel campo della sanità pubblica"
(Rokkin, 1994)

è chiaro che per un genitore sottoporre il proprio figlio a una vaccinazione che dà anche minimi effetti collaterali spiacevoli, quando la malattia per la quale lo si vuole difendere non è più presente nella popolazione, richiede uno sforzo di volontà non indifferente. Ma come non dimenticare cosa avveniva prima della diffusione delle vaccinazioni, alcuni decenni fa, con le periodiche epidemie di poliomielite e di difterite, che rappresentavano per le famiglie un vero proprio momento di terrore.

Per quelle terribili malattie, oggi, tutto questo è soltanto un ricordo di qualche nonno o nonna; i genitori sono troppo giovani per averne memoria. Ma perché il rischio è così ridotto?

Sostanzialmente, grazie alle vaccinazioni e finché la mal-

fia non sia eradicata da tutto il mondo, se allentiamo le difese conferite dalle vaccinazioni, esiste sempre la possibilità che l'agente infettivo si riaffacci da altre zone del Pianeta e possa causare di nuovo, come tanto tempo fa, epidemie o pandemie. Quanto è avvenuto negli anni scorsi in Albania per la poliomielite e nei Paesi dell'ex URSS per la difterite (con oltre 100.000 casi di malattia e migliaia di decessi) ci ha insegnato quale rischio rappresenti un allentamento delle difese conferite dal vaccino.

Quando un Pediatra, un Medico di medicina generale ed il Servizio vaccinale si apprestano a sottoporre alla pratica vaccinale un Assistito, affidato loro dai genitori nel caso di minori, essi assolvono a due obblighi etico-sanitari, strettamente collegati fra loro:

- difendere il bambino, l'adulto o l'anziano dall'aggressione del maggior numero possibile di agenti infettivi;
- collaborare a rendere più fitta la rete di difesa di tutta la popolazione nei confronti delle malattie prevenibili con vaccini. Vaccinando un numero elevato di soggetti impediamo in ultima analisi ai virus e ai batteri patogeni di circolare e quindi di dare infezione o malattia. Tanto più alta sarà la copertura vaccinale di una popolazione (oltre il 90-95%) e tanto maggiore sarà la probabilità che un agente infettivo, introdotto anche casualmente a seguito di viaggi o migrazioni, non trovi spazio per diffondersi da un soggetto all'altro, per cui verranno a mancare i casi secondari, elementi essenziali per la diffusione della malattia. Questo concetto viene anche conosciuto con il nome di "immunità di gruppo" [o di gregge/ herd immunity] e rappresenta uno dei capisaldi della moderna scienza delle vaccinazioni.

In conclusione, i genitori debbono considerare oggi le vaccinazioni come la migliore opportunità di offrire al proprio figlio un futuro senza malattie, senza complicazioni e senza esiti invalidanti. Per i bambini,

ma così pure per adulti ed anziani, la vaccinazione va considerata come una importante assicurazione sulla vita, che certo ha come contraltare la possibile comparsa di effetti collaterali, seppur rari e generalmente di scarsa entità (<http://www.levaccinazioni.it/informagente/damande/generale.asp#sicurezza>).

Tocca agli addetti ai lavori ripagare questa fiducia impegnandosi al massimo nella diffusione delle conoscenze sui vaccini e nella scelta dei prodotti messi a disposizione dalla ricerca scientifica, sempre più raffinati e sicuri.

SCREENING

Obiettivo della medicina rispetto alle condizioni asintomatiche in progressione, laddove ricorrano alcuni requisiti che andremo a descrivere più avanti, è diagnosticare e trattare il più precocemente possibile la patologia, garantendo nel contempo la massima limitazione del danno iatrogeno correlato.

Lo screening, o diagnosi precoce, è proprio quell'attività volta ad individuare, tra i soggetti apparentemente sani, coloro che probabilmente hanno una patologia rispetto a coloro che, probabilmente, non l'hanno; esso pertanto si rivolge alle persone asintomatiche e può interessare la popolazione generale eleggibile o, in casi particolari, coorti ristrette di soggetti caratterizzati epidemiologicamente sulla base di un criterio di rischio relativo. Altro è la diagnosi tempestiva, che avviene in presenza del sintomo.

Lo screening (v. figura, a cura della *Dr.ssa Manzia Rimondot*) deve intercettare la patologia nel corso della propria fase di latenza preclinica asintomatica; tale anticipazione diagnostica è il lead time, misura della precocità della diagnosi non ottenibile sul paziente ma solo sul piano epidemiologico, grazie al confronto tra le distribuzioni dei lead time nei casi screen-detected ed in quelli symptom-detected.

Un programma organizzato

di screening di popolazione deve garantire il raggiungimento di un ideale equilibrio fra sensibilità ed specificità del test nel proprio relazionarsi con la biologia della patologia e con le caratteristiche del paziente, mediante l'adozione di indicatori e standard, sia sul piano diagnostico che su quello terapeutico, ancorati a linee guida costruite sui massimi livelli di evidenza di efficacia rispetto all'abbattimento della mortalità specificata e monitorati grazie ad una costante valutazione d'impatto.

A priori, l'implementazione di un programma di screening oncologico prevede che:

1. l'incidenza della neoplasia renda prioritario (criterio epidemiologico);

2. la fase di latenza preclinica asintomatica della neoplasia abbia sufficiente durata (criterio biologico);

3. sia stato allestito un test valido per tale fase (criterio tecnologico);

4. esista un trattamento che, se adottato in tale fase, cambia la prognosi (criterio clinico);

5. i benefici ottenuti superino gli effetti negativi (criterio etico).

Presupposto epidemiologico fondamentale rispetto a qualsiasi ragionamento in questo ambito metodologico è la consapevolezza che il valore predittivo positivo (VPP) del risultato del test, dal quale inversamente dipende il peso degli approfondimenti clinici su false positività, e che è funzione della specificità del test, è legato secondo un noto e caratteristico andamento matematico alla prevalenza puntuale della neoplasia nella popolazione; e il cancro ha prevalenza tale da rendere indispensabile una profonda riflessione intorno a qualsiasi ipotesi di screening/ diagnosi precoce, fondata sulla semplice disponibilità di un test.

In provincia di Cuneo è attivo il programma regionale di screening dei tumori denominato *Prevenzione e Serena*, nel contesto del dipartimento regionale di screening n. 7, coordinato dalla SC Unità di Valutazione ed Organizzazione dello Screening (SC U.V.O.S.) e costituito, oltre

che da tale Unità di epidemiologia dei tumori, da oltre 20 Unità di anatomia patologica, ginecologia, senologia, endoscopia, laboratorio, consultori delle Aziende Sanitarie Locali ed Ospedaliere, dagli oltre 400 medici di medicina generale (referente scientifico, *Dr. Bartolomeo Allasia*) e dalle oltre 200 farmacie (referente scientifico, *Dr. Savino Riggio*), in raccordo col governo regionale del C.P.O. - Epidemiologia Piemonte. La SC U.V.O.S. gestisce la popolazione provinciale invitandola allo screening e valuta scientificamente i risultati di test, approfondimenti diagnostici eventuali e trattamenti circa 154 mila femmine tra 25 e 64 anni (invitate al Pap test triennale), 96 mila femmine tra 45 e 69 anni (invitate alla mammografia annuale o biennale) e 81 mila maschi e femmine (invitate alla rettosigmoidoscopia - RS - una tantum per i 58enni ed alla ricerca biennale del sangue occulto nelle feci - FOBt - tra 59 e 69 anni). Adesione all'invito il 50% delle persone per il Pap test, il 60% per la mammografia, il 30% per la RS, il 33% per il FOBt.

Il programma prevede che l'invito svolga funzione di impegnativa e che non sia prevista alcuna compartecipazione economica da parte dell'assistito né per il test, né per gli eventuali approfondimenti diagnostici ad esso successivi o trattamenti e follow-up. Gli approfondimenti potranno consistere, a seconda, nella coloscopia ed eventuale biopsia per l'utero; nell'ingrandimento, nell'ecografia, nella citologia, nella biopsia per la mammella; nella coloscopia ed eventuale biopsia per il colon-retto.

Il ruolo del medico di medicina generale è fondamentale e, oltre all'interazione con la SC U.V.O.S., per la gestione degli assistiti da escludere per cause diverse, egli svolge il delicato compito di informazione e di educazione rispetto ai propri assistiti eleggibili.

Quanto ai risultati degli screening in provincia di Cuneo, solo per riportare alcuni sommi aspetti, ogni anno vengono



identificati da *Prevenzione Serena* e portati al trattamento precoce circa 150 precursori di carcinomi squamosi della cervice uterina; circa il numeratore del tasso di identificazione (DR), espressione della sensibilità diagnostica del programma i casi, recentemente studiati su base annua, screen-detected di lesione preinvasiva od invasiva confermati istologicamente sono stati 58 CIN I, 27 CIN II, 64 CIN III, 5 carcinomi invasivi (e 2 adenocarcinomi in situ), con incidenza massima di CIN I tra 25 e 29 anni, CIN II tra 30 e 34 e CIN III tra 40 e 44. In oltre il 95% dei casi, al trattamento chirurgico i margini endocervicali sono risultati indenni da infiltrazione. Annualmente, sono inoltre identificati circa 150 adenocarcinomi della mammella; il tasso di richiamo ad approfondimento (RR) è dell'8.7% per i primi test (FT) e del 3.5% tra quelli ripetuti (RT). La specificità diagnostica, quale rapporto benigni/maligni su biopsia chirurgica è 1 (FT) e 0.13 (RT); la sensibilità diagnostica, quale DR per mille, 2.32 (FT) e 6.01 (RT). I carcinomi entro i 20 mm (pT1) sono il 71.4% (FT) e l'80.3% (RT); rispettivamente, 100% e 83.6% risultano NO. Circa il cancro del colon-retto, nel corso dell'ultimo anno il DR per adenoma avanzato è stato del 3.9%, con l'impegno del test di screening RS nei

nati nel 1952 e dell'1.9% attraverso il FOBt nei nati tra il 1941 ed il 1946 (test comunque da ripetere dopo due anni, in quanto caratterizzato da minore sensibilità verso i precursori). Con un ulteriore, rispettivo, 0.2% e 0.3% per cancro. Il tasso di neoplasia avanzata in RS è stato del 5.6% per i maschi e del 2.4% per le femmine. Il RR del FOBt è stato del 5.8%, con un VPP per adenoma avanzato pari al 41.3% e di neoplasia avanzata del 48.6%. Il tasso di neoplasia avanzata in coloscopia da FOBt è stato del 3.0% per i maschi e dell'1.5% per le femmine.

Al di là di questi risultati sintetici, estremamente positivi ed incoraggianti, va rilevata la tendenza di cambiamento culturale che connota la medicina negli ultimi decenni, sempre più vocazionalmente *evidence-based*, col progressivo spostarsi del focus dalla diagnostica sul sintomo alla diagnostica precoce sul rischio; ciò, in altri termini, corrisponde alla riduzione del *latens* ipocratico entro il *kratos* della prevenzione; in definitiva, osserviamo il passaggio dal sintomo al rischio e, pertanto, da una dimensione di diagnosi e terapia più o meno (ma comunque sempre) tardiva ad una di diagnosi e terapia precoce (screening), lungo il vettore della storia naturale del rapporto tra *noxa* patogena ed essere umano.