

Scheda esemplificativa: la vaccinazione antimeningococco B

- **Malattie invasive da meningococco** (ISS - dati sorveglianza malattie batteriche invasive al 16 novembre 2016 <http://bit.ly/2qvHRij>)

2011: 152 casi (incidenza 0,25 x 100.000), di cui 76 da men. B*

2012: 138 “ (“ 0,23 x 100.000), “ “ 55 da men. B

2013: 172 “ (“ 0,29 x 100.000), “ “ 56 da men. B

2014: 164 “ (“ 0,27 x 100.000), “ “ 55 da men. B

2015: 196 “ (“ 0,32 x 100.000, “ “ 49 da men. B (incid. stabile, salvo Toscana per MenC)

2016: 175 “ (“ 0,38 x 100.000), “ “ 67 da men. B

* NB: si tratta dei casi tipizzati, ma ogni anno il 30%~ dei casi non è tipizzato.

- **Non risulta alcuna epidemia** di malattie invasive da meningococco, in particolare dal B.

È stato il sierogruppo più frequente sino al 2014: 48% dei casi tipizzati; poi ha prevalso il C.

	n° decessi/n° casi a esito noto	n° decessi da MenB	n° decessi da MenC
2006	19/130	9	6
2007	22/140	11	9
2008	20/112	7	8
2009	14/112	8	3
2010	10/100	3	3
2011	11/115	5	3
2012	24/98	11	11
2013	17/121	9	4
2014	23/118	6	10
2015	18/113	3	13
2016	22/148	2	14

(Fonte: Sorveglianza MIB, coordinata da ISS)

- **L'unica “epidemia” è mediatica**

Da oltre un anno non passa giorno che i media non diano notizia con clamore di un caso di meningite, spesso neppure meningococcica. Da mesi le autorità sanitarie ripetono che non c'è un'epidemia in atto, ma concludono sempre con l'invito a vaccinarsi.

- **Piano Nazionale Vaccini/PNV 2016-18**

Prevede tra l'altro l'offerta gratuita del vaccino antiMenB ai nuovi nati, ma strati crescenti di popolazione allarmata non rientranti nell'offerta PNV chiedono comunque la vaccinazione.

Ci sono regioni che organizzano un'offerta a prezzo di costo (acquisto vaccino da SSR + prestazione a tariffa calmierata), e in generale l'iniziativa è lodevole. Manca però un'informazione esauriente e comparativa sull'entità (quantitativamente minima) del rischio reale rispetto a quello che i media fanno percepire, nonché sul bilancio rischi/benefici di un vaccino tuttora sottoposto a “monitoraggio addizionale”, di cui, tra l'altro, non è ben chiarita l'efficacia pratica protettiva, la durata della protezione (molti danno per scontato che sia “per sempre”, ma il documento delle

Società Scientifiche <http://bit.ly/2pWqTWx>, pag. 41, a proposito del vaccino MenC dice altro), il potenziale di *eradicazione* del MenB (inverosimile)

• **Reazioni avverse al vaccino**

Si rimanda al **Rapporto IstiSan 15/12** <http://bit.ly/2p0ZXct> (in particolare punto 2.2.2. Sicurezza, pag. 16-18, che si allegano anche con evidenziazioni - All. 1).

Il documento riporta i risultati su neonati, bambini e adolescenti dei quattro studi clinici randomizzati (RCT) valutati per la registrazione, con ~5.600 vaccinati contro MenB. Non sempre sono riportati i dati relativi agli eventi avversi rilevati, ma solo quelli su eventi giudicati dai ricercatori "imputabili al vaccino". Secondo l'IstiSan questa procedura è *discutibile*, perché la "randomizzazione dovrebbe assicurare la migliore confrontabilità tra i gruppi in studio, il miglior controllo dei fattori di confondimento e, dunque, la possibilità di definire la causalità tra trattamento ed effetti osservati, sia per gli effetti positivi (efficacia) sia per quelli negativi (rischio)".

Anche così la mole e severità di effetti avversi (ad es.: 3 sindromi di Kawasaki, più 1 giudicata "non correlata", che se non diagnosticate e trattate correttamente possono dare gravi complicanze cardiache; 8 crisi convulsive; 1 meningite asettica; 1 cecità; 2 artriti giovanili; reazioni locali "gravi" nel 12-29% dei vaccinati...) riportati sulle poche migliaia di vaccinati sono allarmanti, se il numero si proietta sui molti milioni di italiani aventi diritto al vaccino, o che comunque lo richiedono a pagamento.

Ci sarebbe da chiedersi se tutti i medici che vaccinano abbiano letto questo Rapporto, e se i genitori che fanno vaccinare contro MenB ricevano anche queste informazioni. Non è chiaro quanti, completamente informati, vorrebbero ancora vaccinare i figli o fare questo vaccino a pagamento perché oggi non rientrano nel PNV.

Alla luce dell'esempio formulato, sembra utile una pausa di riflessione e confronto scientifico in sedi opportune, prima di pensare a rendere obbligatorio l'intero PNV, che contiene anche altre *novità* su cui chiediamo si possa discutere.

• **La farmacovigilanza in atto è sufficiente?**

In genere no. Infatti solo una farmacovigilanza **attiva** e **accurata** come nei RCT consente di quantificare correttamente le reazioni avverse. Quella **passiva** lasciata alle segnalazioni spontanee sottostima molto in modo sistematico queste reazioni (es. *Cocchio S et al. Human Vaccines & Immunotherap 2016;12:651-4*). Si pensi anche alla Regione Veneto, che si è dotata di un più evoluto sistema di segnalazione di eventi avversi, con 25-28 volte più segnalazioni della media delle altre Regioni (<http://bit.ly/2rf7V1Z> pag. 21).

Restando all'esempio del vaccino antiMenB, dopo che in Italia si è effettuato un numero di vaccinazioni sul campo enormemente superiore a quello dei quattro RCT citati nel Rapporto IstiSan, sembra evidente una sottovalutazione pubblica delle reazioni al vaccino.

Potrebbero invece essere state sovrastimate le reazioni avverse nei quattro RCT? È improbabile, dato che sono stati realizzati da ricercatori in relazioni finanziarie con il produttore del vaccino o da suoi dipendenti (sintesi dei conflitti di interesse dichiarati in All. 2), condizione associata in modo sistematico nella letteratura biomedica a minor enfasi su svantaggi del prodotto dello sponsor (es: *Bero L. PLoS Med 2007;4:e184*. - *Yank V et al. BMJ 2007; 335:1202*. - *Stelfox HT. N Engl J Med. 1998;338:101*. - *Kjaergard LL. BMJ. 2002;325:249*. - *Lexchin J. Systematic review. BMJ 2003;326:1167*. - *Bekelman JE. Systematic review. JAMA. 2003;289:454* - *Bhandari M. CMAJ. 2004; 170:477* - *Di Pietrantonj C. Review of systematic reviews. Epidemiol Prev 2005; 29:85*. - *Ridker PM. JAMA. 2006;295:2270*. - *Jorgensen A. Cochrane systematic review.*

BMJ 2006;333:782. - Lathyrus DN. Eur J Clin Invest 2010;40:172. - Lundh A. Cochrane Systematic Review 2012, Issue 12. Art. No:MR000033. - Stamatakis E.. Eur J Clin Invest 2013; 43:469). In coerenza con questo ricorrente “errore sistematico”, in molti casi i ricercatori non hanno dettagliato gli effetti avversi registrati, dichiarandoli in modo discutibile (anche secondo IstiSan) “non correlati” al vaccino.

- **La protezione dura una vita?**

No, come si è sospettato anche per il vaccino antimeningococco C, dato che in Toscana si sono avuti 11 casi tra i correttamente vaccinati (+ 2 casi tra vaccinati da un tempo insufficiente) e, tra questi, 6 si sono ammalati da 9 mesi a 2 anni dopo la vaccinazione, gli altri 5 dopo almeno 5 anni dalla vaccinazione. C'è stato anche 1 decesso tra i vaccinati.

Una spiegazione di questa evenienza relativa a vaccini anti-meningococco C e ACYW135 coniugati la fornisce a pag. 43 l'opuscolo delle Società scientifiche <http://bit.ly/2p9xFI9>: “è ormai dimostrato che la memoria immunologica indotta dal vaccino coniugato ricevuto nell'infanzia non è sufficiente ad eliminare il rischio di malattia invasiva nell'adolescenza (ndr: la sottolineatura è nostra), in quanto la risposta delle cellule B della memoria richiede almeno 5-7 giorni per attivarsi in maniera completa, troppi per essere efficace contro la rapida invasività di ceppi virulenti di meningococco non bloccati da un titolo anticorpale che potrebbe essere disceso al di sotto del livello minimo protettivo”.

È chiaro che la speranza di conservare livelli anticorpali protettivi “sempre pronti” (non dunque ottenuti con riattivazione della *memoria immunitaria*) postula la necessità di rivaccinazioni ripetute.

- **Il rapporto costo-opportunità è accettabile?**

Se le risorse disponibili per i bisogni della comunità hanno un “perimetro” fisso, è chiaro che quando quelle destinate a un intervento aumentano si riduce in parallelo la disponibilità (finanziaria, di personale, di tempo degli operatori...) per gli altri interventi da destinare ai cittadini-assistiti. Dunque per ogni intervento aggiuntivo andrebbero sempre calcolati i risultati *netti* (cioè i *benefici* attesi al netto degli specifici effetti avversi, nonché sottratti i possibili *malefici* per perdite di costo-opportunità in altre aree del Sistema Sanitario).

Ammesso che i benefici della vaccinazione di tutti i bambini, degli adolescenti (e di altri ampi sottogruppi) contro il meningococco B comportino benefici che superano gli effetti avversi a livello di popolazione, è molto discutibile che sia un investimento ragionevole rispetto a usi alternativi dello stesso ammontare di risorse per interventi sanitari sottoutilizzati, di provata efficacia e alto rendimento.

- **Oltre alle vaccinazioni, ci sono misure aggiuntive efficaci per proteggersi da malattie infettive mortali?**

Certamente sì. Alla loro illustrazione è dedicato l'All. 3.