

Vaccinazioni e rischi di sclerosi multipla ed altre patologie demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale: uno studio non conferma la correlazione

A cura di Claudia Minore. Centro Regionale di Coordinamento di Farmacovigilanza e Vaccinovigilanza – Servizio Farmaceutico, Assessorato della Salute Sicilia, Palermo

La vaccinazione rappresenta una delle più grandi conquiste della medicina ed è il metodo più sicuro ed efficace per ottenere la protezione da alcune gravi malattie; i benefici correlati superano abbondantemente i rischi legati alla somministrazione dei vaccini.

Se un numero sufficiente di persone della comunità sono vaccinate, l'infezione non può diffondersi poiché risultano indirettamente protetti anche i pochi soggetti che non possono essere vaccinati a causa di specifiche controindicazioni; riducendo il numero di persone che si ammalano si riduce infatti anche il rischio di contagio.

Mentre le terapie farmacologiche sono praticate su soggetti malati affetti da patologie più o meno gravi (disposti anche ad accettare il rischio di incorrere in reazioni avverse in virtù dei potenziali benefici della terapia), le vaccinazioni vengono effettuate a scopo preventivo e quindi su persone sane. Inoltre i vaccini generalmente vengono somministrati ai bambini ed agli anziani più suscettibili alle reazioni avverse, rispettivamente, per il non ancora completo sviluppo della barriera emato-encefalica e per la minore capacità di eliminare i farmaci.

Per i vaccini è quindi richiesto un alto livello di sicurezza, con una tolleranza ai rischi molto bassa. In tale contesto, è fondamentale il ruolo delle istituzioni e degli operatori sanitari nella verifica degli eventi avversi potenzialmente associati alla vaccinazione tramite i sistemi di farmacovigilanza.

Il principale compito della farmacovigilanza è la valutazione continua delle informazioni relative alla sicurezza di farmaci e vaccini e tutte le attività finalizzate ad assicurarne un rapporto rischio/beneficio favorevole per la popolazione. Ciò viene effettuato principalmente tramite la segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse da parte degli operatori sanitari, il che consente di raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza dei medicinali e di individuare precocemente possibili segnali di allarme correlati al loro uso.

Tra i potenziali segnali di sicurezza individuati in associazione alle vaccinazioni, in passato è stato riportato, tramite le segnalazioni spontanee, il sospetto di insorgenza di sclerosi multipla (SM) o di altre sindromi demielinizzanti acquisite del sistema nervoso centrale (SNC ADS).

Per la verifica dei segnali e per valutare nello specifico i sospetti di reazioni avverse conseguenti alla somministrazione di un farmaco o vaccino, sono generalmente utilizzate metodiche epidemiologiche più accurate, come gli studi osservazionali.

Vi sono numerosi database, che possono includere anche milioni di pazienti, disponibili per tali studi farmacoepidemiologici. Ad esempio, sono utilizzate apposite banche dati che contengono cartelle cliniche computerizzate con informazioni dettagliate ed accurate sul paziente, come le terapie farmacologiche utilizzate, le diagnosi validate o i dati di laboratorio.

Pur rappresentando la vaccinazione un importante intervento sanitario, anche un piccolo aumento del rischio di insorgenza di sclerosi multipla o di altre sindromi demielinizzanti acquisite del sistema nervoso centrale potrebbe avere un effetto significativo per la salute pubblica. Per tali motivi, ed in particolare al fine di determinare se i vaccini contro l'epatite B (HepB) ed il papillomavirus umano (HPV) aumentino il rischio di SM o di altre ADS SNC, un gruppo di studiosi americani ha condotto uno studio caso-controllo. I risultati di tale studio sono stati recentemente pubblicati su JAMA Neurology; di seguito si riporta una sintesi dell'articolo.

Lo studio si è proposto di esaminare in maggiore dettaglio l'associazione tra le patologie demielinizzanti di prima insorgenza e l'uso dei vaccini, cercando di superare i molteplici limiti

metodologici presenti negli studi pubblicati in precedenza, quali la bassa numerosità del campione, i metodi incompleti nell'identificare i casi, la non conoscenza dell'esatta data di comparsa dei sintomi, l'inclusione dei soli individui che abbiano manifestato la SM, la presenza di fattori confondenti etc.

In precedenza erano stati riportati anche numerosi casi di ragazzine con insorgenza fulminante di SNC ADS 2-4 settimane dopo la vaccinazione anti HPV, ma alcune di queste pazienti presentavano i sintomi di patologie demielinizzanti già al momento della vaccinazione, il che suggerisce piuttosto che il vaccino in oggetto avrebbe potuto accelerare la comparsa della patologia.

Nel presente studio sono stati utilizzati i dati ottenuti dalle cartelle cliniche elettroniche complete degli assistiti, di qualsiasi età, appartenenti ad un sistema assicurativo della California del Sud (Kaiser Permanente Southern California, KPSC), nel periodo compreso tra il 01 Gennaio 2008 e il 31 Dicembre 2011. I membri della KPSC ben rappresentavano la popolazione generale del Sud California, essendo assortiti per razza/etnia, età, sesso, condizioni socio-economiche.

Sono stati esclusi i pazienti con comparsa dei sintomi prima del 01 Gennaio 2000, con data di insorgenza mancante o imprecisa, o coloro che non erano stati membri della KPSC per 6 mesi continuativi prima dell'insorgenza dei sintomi demielinizzanti.

A ciascun caso sono stati appaiati 5 "controlli", rappresentati da soggetti simili per caratteristiche come sesso, età (data di nascita entro un anno) ed area di residenza (misura surrogata dello stato socio-economico).

I soggetti vaccinati sono stati identificati tramite le cartelle cliniche elettroniche riportanti tutte le vaccinazioni effettuate; non è stato possibile però distinguere tra la prima dose del vaccino o il richiamo.

Sono state analizzate tutte le tipologie di SNC ADS usando la regressione logistica condizionale tenendo conto di razza/etnia, patologie e/o farmaci concomitanti, eventuali infezioni prima dell'insorgenza dei sintomi. La data di comparsa dei sintomi ed ulteriori informazioni sono state ricavate dalle cartelle cliniche elettroniche complete dei pazienti, incluse le risonanze magnetiche e i risultati di test diagnostici, e tutte le diagnosi sono state confermate da un medico specialista.

Per valutare sia gli effetti immediati sia quelli a lungo termine della vaccinazione, sono stati esaminati coloro che erano stati vaccinati 14, 30, 42, 90, 180 giorni, 1 anno e 3 anni prima.

Sono stati analizzati i dati di 780 pazienti affetti da sclerosi multipla o patologie demielinizzanti correlate e sono stati confrontati i loro record vaccinali con quelli di 3.885 pazienti sani. La più comune patologia demielinizzante registrata è stata la sclerosi multipla (427 pazienti); nella maggioranza dei casi le SNC ADS sono state diagnosticate entro 300 giorni dalla comparsa dei sintomi.

L'identificazione del sotto-cluster che aveva effettuato la vaccinazione anti HPV è stata possibile grazie ad una ulteriore ricerca in base ai parametri di età e sesso ("femmine" da 9 a 26 anni) che ha restituito 92 casi, a cui sono stati affiancati 459 soggetti per il controllo.

I ricercatori non hanno trovato alcun collegamento tra la somministrazione di qualsiasi vaccino e un aumento del rischio di sclerosi multipla o malattie correlate fino a tre anni dopo la vaccinazione. In particolare, non vi erano associazioni fra le vaccinazioni anti epatite B (OR, 1.12; 95% IC, 0.72-1.73), anti HPV (OR, 1.05; 95% IC, 0.62-1.78), o qualsiasi vaccinazione (OR, 1.03; 95 % IC, 0.86-1.22) ed il rischio di SNC ADS fino ai 3 anni successivi.

Per quanto riguarda i casi di demielinizzazione a rapida insorgenza nelle ragazzine cui era stato somministrato, 2-4 settimane prima, il vaccino anti HPV, l'interpretazione risulta difficile essendo tale fascia di età immediatamente precedente all'età a maggior rischio di comparsa di sclerosi multipla. Inoltre alcune di loro presentavano deboli sintomi di SNC ADS al momento della vaccinazione, altre li hanno manifestati dopo la somministrazione della seconda o terza dose. Per questi motivi e per il ridotto numero dei casi, i risultati sul vaccino anti HPV non sono conclusivi.

Tra i pazienti di età inferiore ai 50 anni, i ricercatori hanno riscontrato un aumento del rischio di insorgenza di sclerosi multipla e malattie correlate solo nei primi 30 giorni dopo la somministrazione di qualsiasi tipo di vaccino (OR, 2.32; 95% IC, 1.18-4.57), ma tale associazione non è presente dopo questo periodo. Ciò suggerisce che la vaccinazione potrebbe accelerare, come fattore promotore, tramite un meccanismo simile a quello indotto dalle infezioni, la comparsa di sintomi già preesistenti in soggetti che sono già affetti da sclerosi multipla o altre sindromi demielinizzanti, ma nei quali i sintomi non si siano ancora manifestati.

Non essendo stata riscontrata nessuna correlazione a lungo termine tra la vaccinazione e la comparsa di SM e/o SNC ADS, lo studio smentisce ogni possibile correlazione tra vaccinazione e comparsa di patologie demielinizzanti.

In conclusione, i risultati ottenuti con questo studio non indicano alcun nesso di causalità tra i vaccini attualmente autorizzati ed il rischio di comparsa di SM o patologie demielinizzanti correlate, pertanto non è necessario alcun cambiamento nelle politiche vaccinali.

A seguito dei risultati di questo studio, il Centro Regionale di Vaccinovigilanza ha analizzato i casi, segnalati in Sicilia ed inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, di sospetta demielinizzazione in seguito a vaccinazione. Dal 2001 ad oggi nella rete risultano inserite 10 schede riportanti patologie demielinizzanti conseguenti a vaccinazione: in 7 casi il medicinale sospetto era un vaccino antinfluenzale, in un caso i sospetti erano rivolti verso un vaccino antinfluenzale ed uno pneumococcico; nei restanti due casi i medicinali sospetti erano il vaccino meningococcico e quello per morbillo, parotite e rosolia.

Si ribadisce che, trattandosi di segnalazioni spontanee, il numero esiguo di eventi demielinizzanti registrati può essere attribuibile al fenomeno della sottosegnalazione da parte di operatori sanitari, né d'altra parte vi è un nesso certo di correlazione vaccino-evento avverso.

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che raccoglie tutte le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini pervenute in Italia, è inoltre in collegamento operativo con il network europeo EudraVigilance; ciò consente di raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza dei medicinali e di individuare precocemente possibili segnali di allarme correlati al loro uso.