

Ministero della Sanità

VACCINAZIONE ANTIEPATITE B E SCLEROSI MULTIPLA

PREMESSA

Dopo la decisione del Ministero della Sanità francese di sospendere l'attuazione delle campagne di vaccinazione degli adolescenti in ambito scolastico, la problematica delle possibili correlazioni tra la vaccinazione contro l'epatite virale B e l'insorgenza di malattie ad andamento demielinizzante è stata presa in esame anche dalla Commissione di Esperti in tema di vaccinazioni, istituita dall'On.le Ministro con D.M. del 20 ottobre 1997 con il compito di predisporre proposte per l'aggiornamento delle norme attualmente vigenti e delle raccomandazioni in materia di vaccinazioni obbligatorie e facoltative.

La Commissione, con il contributo di esperti dell'ISS e del mondo accademico nel campo dell'epidemiologia, dell'immunologia e della neurologia, ha elaborato questo documento contenente, oltre alle posizioni dell'OMS e dell'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA) sull'argomento, una analisi approfondita sul presunto legame del vaccino antiepatite B con malattie neurologiche demielinizzanti.

Nelle conclusioni è riportata la posizione della Commissione stessa sull'attuazione dei programmi di vaccinazione rivolti ai nuovi nati, agli adolescenti ed agli adulti appartenenti a categorie a maggior rischio di infezione da virus dell'epatite B.

Il documento è stato inviato agli Assessorati regionali alla sanità con nota del 1° settembre 1999, n. 400.3/4V/3174

VACCINAZIONE ANTIEPATITE B E SCLEROSI MULTIPLA

L'epatite virale B

Il virus dell'epatite virale B (HBV) è una delle maggiori cause eziologiche di epatite acuta e cronica, cirrosi e carcinoma epatocellulare e, di conseguenza, l'epatite virale di tipo B costituisce un rilevante problema di sanità pubblica a livello mondiale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima attorno ad un milione per anno i morti per patologie correlate all'HBV, approssimativamente in 2 miliardi i soggetti che sono stati infettati ed in circa 350 milioni i portatori cronici del virus.

Per questo, l'integrazione della vaccinazione antiepatite virale B nel Programma Esteso di immunizzazione (EPI) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è stata raccomandata fino dal 1987 (Gruppo Consultivo Tecnico sulle Epatiti Virali -TAG - OMS) ⁽¹⁾

La 44^a Assemblea Mondiale della Sanità, nel 1992, ha approvato una risoluzione che prevedeva l'introduzione del vaccino contro l'epatite B nei programmi nazionali di vaccinazione per l'infanzia di tutti i Paesi, a prescindere da livello di endemia della malattia, entro l'anno 1997, facendo in tal modo proprie sia le raccomandazioni del TAG che quelle del Gruppo Consultivo Globale (GAG) sul Programma Esteso di Immunizzazione.

I punti salienti della risoluzione della 44^a Assemblea Mondiale della Sanità possono essere così riassunti:

- il vaccino antiepatite B dovrà essere integrato entro il 1995 nei programmi nazionali di immunizzazione in tutti i Paesi con prevalenza di portatori di HBsAG pari o superiore all'8% della popolazione, ed in tutti gli altri Paesi del mondo entro il 1997;
- le strategie ed i gruppi bersaglio possono variare a seconda dell'epidemiologia locale della malattia;
- quando la prevalenza dei portatori di HBsAG è pari o superiore al 2% della popolazione, la strategia più efficace consiste nell'incorporazione del vaccino antiepatite B nei calendari di vaccinazione per l'infanzia;
- i Paesi con tassi di prevalenza inferiori possono prendere in considerazione la vaccinazione di tutti gli adolescenti come aggiunta o alternativa alla vaccinazione dei nuovi nati.

La risoluzione dell'Assemblea Mondiale della Sanità è stata recepita fino ad oggi da oltre 100 Paesi di tutti i continenti.

Numerosi trials clinici, e le esperienze maturate nei Paesi che hanno attuato programmi di vaccinazione universale, hanno dimostrato l'efficacia della vaccinazione antiepatite B non solo nella riduzione della morbosità della malattia e della prevalenza dei portatori cronici, ma anche nella riduzione della incidenza annuale di carcinomi epatocellulari primitivi in soggetti in età infantile e giovanile.

In Paesi ad elevata endemia, come Taiwan, Alaska e Gambia, la vaccinazione dei neonati si è infatti dimostrata altamente efficace nel prevenire la trasmissione verticale ed orizzontale dell'infezione e la comparsa dello stato di portatore. In Taiwan si è inoltre evidenziata una significativa riduzione dell'incidenza del carcinoma epatocellulare nei bambini vaccinati.

Non è perciò azzardato affermare che quella contro l'epatite B è, ad oggi, la sola vaccinazione disponibile contro una forma di cancro.

In Italia, a partire dal 1991, la vaccinazione anti-epatite B è divenuta obbligatoria per tutti i nuovi nati e per gli adolescenti al 12° anno di età.

In epoca pre-vaccinale il tasso medio di prevalenza dei portatori cronici di HBsAg in Italia era stato stimato, per mezzo di numerose indagini sieropidemiologiche in circa il 2%, con punte che arrivavano al 6% in alcune regioni dell'Italia meridionale e centrale, ed in alcune aree metropolitane ⁽²⁾

Attualmente, la copertura vaccinale per i nuovi nati (bambini entro il secondo anno di vita) nel nostro Paese è mediamente del 95%; per quanto riguarda gli adolescenti, le percentuali di adesione mostrano differenze tra regioni del Nord e del Sud, con una copertura media nazionale valutabile intorno al 60-70%.

Dall'inizio del programma sono stati vaccinati più di 7 milioni di bambini, con ottimi risultati sia sotto il profilo della sicurezza che della efficacia protettiva.

L'obiettivo dell'attuale programma di vaccinazione è quello di arrivare nell'arco di dodici anni dalla sua applicazione (nel 2003) alla protezione immunitaria pressoché totale della popolazione italiana di età compresa tra 0 e 24 anni, che risulta quella più esposta al rischio di infezione e, per il fattore legato alla giovane età di sviluppare, a seguito dell'infezione, una malattia cronica del fegato.

La vaccinazione anti-epatite B insieme ad altri interventi di carattere preventivo (educazione sanitaria, screening sistematico delle donazioni di sangue, trattamento virulicida degli emoderivati, utilizzo di aghi e siringhe a perdere, adozione di scrupolose pratiche di disinfezione/sterilizzazione) ha già prodotto risultati di rilievo nel controllo dell'infezione da HBV nella popolazione italiana. Studi sulla diffusione dell'HBV nella nostra popolazione, stratificata per età, hanno dimostrato una consistente riduzione della sua circolazione in bambini e "teen-agers".

I dati scaturiti dal sistema di notifica delle malattie infettive (Sistema Informativo delle Malattie Infettive - D.M. 15 dicembre 1990) e, parallelamente, quelli rilevati dal Sistema Epidemiologico Integrato per le Epatiti Vitali Acute (SEIEVA) dell'ISS, mostrano l'incidenza dell'epatite acuta di tipo B si è notevolmente ridotta nel corso dell'ultimo decennio.

Il numero di nuovi casi di epatite virale B è diminuito complessivamente, nel periodo 1992-1997, di circa il 40% rispetto a quello 1988-91; nella classe di età 0-14 anni e 15-24 anni, le riduzioni dell'incidenza osservate dal 1992 al 1997 sono state rispettivamente del 66,3% e del 59,2% . Nel

quadriennio in questione la classe 15-24 anni rimane in assoluto la più colpita, in termini di morbosità, tanto nel Nord Italia che al Centro ed al Sud, con 9 casi per 100.000, mentre la morbosità nella classe di età 25-64 anni è attualmente di 4,6 casi per 100.000 e la morbosità media, per tutte le classi di età, in Italia, è di 4.2 casi per 100.000. ⁽³⁾

Vaccinazione anti-epatite B: reattogenicità

Il vaccino anti-epatite B è stato somministrato a più di 500 milioni di persone nel mondo, di cui oltre 20 milioni nei soli USA. Anche in Italia sono state distribuite oltre 20 milioni di dosi di vaccino antiepatite B DNA ricombinante per la immunizzazione di nuovi nati e di adolescenti, oltre che dei soggetti a rischio, soltanto dal 1991 ad oggi.

Gli effetti collaterali più comuni del vaccino antiepatite B consistono in dolore, gonfiore in sede di inoculo e febbre di modesta entità; occasionalmente compaiono reazioni sistemiche ed eccezionalmente sono state osservate reazioni a carico del sistema nervoso (4-12).

Recentemente è stato ipotizzato che la vaccinazione antiepatite B possa causare, in persone geneticamente predisposte, l'insorgenza di artrite reumatoide (13). E' stata anche segnalata la perdita temporanea dei capelli in soggetti vaccinati (14).

Secondo il sistema di monitoraggio degli eventi avversi alle vaccinazioni in atto negli USA (Vaccine Adverse Event Reporting System - VAERS), la comparsa di reazioni anafilattiche (orticaria, difficoltà respiratoria, shock) è stata segnalata a seguito della vaccinazione anti-epatite B con una frequenza di circa 1 caso ogni 600.000 dosi di vaccino distribuite. In USA sono stati anche segnalati rari casi di sindrome di Guillain Barrè, mielite trasversa e neurite ottica a seguito della somministrazione di vaccino antiepatite B (15, 16).

Nelle Tabelle 1 e 2 sono riportate le segnalazioni di reazioni avverse a vaccinazione antiepatite B pervenute al Sistema di sorveglianza degli eventi avversi a vaccino, facente capo al Dipartimento della Prevenzione del Ministero della Sanità, nel periodo 1991-1996. Gli eventi segnalati sono state nell'89% dei casi reazioni di moderata entità, sia nel punto di inoculo (25%) che a carattere sistemico (64%). Nel 10% dei casi le segnalazioni hanno riguardato eventi di maggiore severità, tra cui alcune manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico (Tabella 3).

Nei primi anni '90, in Lombardia sono stati evidenziati 2 casi di Guillain Barrè dopo vaccinazione antiepatite B. Entrambi i pazienti avevano l'aplotipo HLA DR2 e B7 associato con la sclerosi multipla; ciò in perfetta analogia ad altri due casi occorsi in Belgio e segnalati nel 1991 sulla rivista "The Lancet" ⁽¹⁷⁾. Sebbene nei due casi in questione non sia stato possibile provare una associazione causale tra vaccinazione e demielinizzazione, l'ipotesi che il vaccino possa avere tuttavia in qualche modo modulato

un meccanismo autoaggressivo di danno in soggetti geneticamente suscettibili non è stata mai del tutto esclusa.

Un altro caso di malattia acuta demielinizzante (sindrome di Miller Fisher) è stato segnalato dall'Emilia-Romagna. Le altre segnalazioni di eventi avversi di tipo neurologico riguardano paralisi del facciale, neurite dell'acustico e manifestazioni paretiche in una donna di circa 40 anni cui era già stata diagnosticata la sclerosi multipla e che aveva ricevuto la vaccinazione anti-epatite B in quanto appartenente ad una delle categorie a rischio cui tale vaccinazione è raccomandata ed offerta gratuitamente dal SSN.

Recentemente in Francia una sentenza della magistratura ha ritenuto plausibile l'associazione tra la vaccinazione anti-epatite B e l'insorgenza di sclerosi multipla in due soggetti vaccinati. Pertanto le autorità francesi hanno temporaneamente sospeso il programma di vaccinazione nelle scuole secondarie lasciando tuttavia inalterate le raccomandazioni in tema di vaccinazione dei nuovi nati, degli adulti a rischio, degli operatori sanitari nonché sulla vaccinazione di "recupero" degli adolescenti.

La Commissione di Esperti in materia di vaccinazioni, istituita presso il Ministero della Sanità con D.M. 20 ottobre 1997, ha riepilogato l'insieme delle conoscenze disponibili relativamente al possibile rischio di insorgenza di malattie demielinizzanti e sclerosi multipla (SM) fra i soggetti vaccinati contro l'epatite B, utilizzando come fonte di dati, documenti del Ministero della Sanità francese, documenti dell'OMS di commento alla posizione del governo francese, relazioni di ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità circa la valutazione del rapporto rischio- beneficio della vaccinazione anti-epatite B alla luce degli studi finora disponibili. I dati forniti dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla circa la prevalenza di questa patologia in Italia ed il riscontro di casi in soggetti con anamnesi positiva per infezioni recenti e/o vaccinazioni.

Studi epidemiologici sull'associazione tra vaccinazione anti-epatite B e malattie demielinizzanti

In Francia, a partire dal 1994, sono stati riportati casi di SM insorti dopo la vaccinazione contro l'epatite B. Anche a seguito dell'attenzione dedicata all'argomento da parte degli organi di stampa e della televisione, sono stati intrapresi vari studi epidemiologici nonché indagini specifiche per l'analisi di tutte le complicità neurologiche segnalate all'autorità francese

Per tutti gli studi effettuati le uniche informazioni al momento disponibili sono presentate sotto forma di "abstract", il che rende talvolta difficile una valutazione accurata delle potenzialità e dei limiti degli studi stessi. Nei documenti del Ministero della sanità francese vengono anche riferiti i risultati di uno studio caso controllo condotto in Francia nel 1997, nel quale è stato osservato un odds ratio (OR) di 1,7, statisticamente non significativo (Intervallo di confidenza - IC - al 95% = 0,7-4,6), nell'associazione fra vaccinazione anti-epatite B e insorgenza di casi di malattie da demielinizzazione di tipo centrale.

Il Sistema di farmacovigilanza francese ¹⁸ ha fornito i seguenti dati, riferiti al periodo 1984-1998, riguardo le malattie da demielinizzazione (MD) di tipo centrale e periferico, diagnosticate in persone che avevano ricevuto di recente la vaccinazione anti epatite B. Su 271 notifiche di MD, 249 sono state validate da un neurologo. Nella maggior parte dei casi, 217 su 249 (87%), la notifica è stata effettuata tra il 1994 e il 1998.

I dati non forniscono informazioni sulla associazione con il tipo di dose (prima, seconda, terza o booster). Una storia familiare di SM è presente in 24 casi (9,6%), mentre una storia personale è presente in 57 casi (22,9%). Nel 67,9% dei casi il tempo intercorso fra vaccinazione e insorgenza della malattia è stato inferiore a due mesi.

Nella fascia di età 6-15 anni sono stati osservati 27 casi, dei quali 11 fra in ragazzi tra 10 e 12 anni. In 4 di questi pazienti (14,8%) era segnalata una storia familiare. Nel 60% dei casi il tempo intercorso fra vaccinazione e insorgenza della malattia è stato inferiore a due mesi.

Per quanto riguarda le malattie da demielinizzazione di tipo periferico, sono stati notificati e validati 63 casi. Il tempo intercorso fra vaccinazione e insorgenza della malattia è stato inferiore a due mesi nell'85,7% dei casi. Sui 63 casi, 11 hanno riguardato bambini e ragazzi di età compresa fra i 2 e i 15 anni (8 casi erano rappresentati dalla sindrome di Guillain Barré).

Nel 1998 è stato condotto uno studio multicentrico (French Neurology Departments Case Control Study ¹⁹) all'interno di 18 dipartimenti di neurologia francesi. Nello studio sono stati arruolati 242 pazienti affetti da malattie demielinizzanti e 407 controlli appaiati per età, sesso e dipartimento di neurologia.

Considerando una finestra temporale di due mesi precedenti l'inizio dei sintomi, e limitando l'analisi alla popolazione per la quale è stato possibile validare la storia vaccinale, l'OR di malattie demielinizzanti fra coloro che avevano ricevuto la vaccinazione è stato di 1,4 (IC 95% = 0,4-4,5). Nel caso di analisi dell'intera popolazione è stata analizzata l'OR è stato di 1,8 (IC 95% = 0,7-4,6).

La validazione dell'esposizione in studio è stata effettuata nell'83% dei casi vaccinati e nel 93% dei controlli vaccinati. Gli autori ritengono improbabile la presenza di un "bias" di selezione della popolazione, mentre è verosimile che vi sia un "bias" da partecipazione, soprattutto se si considera l'elevato livello di dati mancanti (nel 24% dei casi e nel 39% dei controlli).

Le informazioni sanitarie raccolte dai medici di base relativamente a una popolazione assistibile di circa 4 milioni di cittadini sono state utilizzate per lo studio GPRD-General Practitioner Research Database ²⁰, condotto su pazienti di età compresa fra i 20 e i 60 anni di età. Nello studio sono stati inclusi 520 pazienti con diagnosi incidente di SM o di malattia demielinizzante. La diagnosi era stata effettuata fra il 1991 e il 1997 in ospedale o da uno specialista, con validazione da parte di un panel di neurologi.

Per ciascun paziente sono stati selezionati sei controlli (in complesso 2505 soggetti) appaiati per

età, sesso, e ambulatorio medico. La storia vaccinale dei soggetti è stata raccolta relativamente ai 2 e ai 12 mesi precedenti l'inizio dei sintomi.

L'odds ratio di malattia demielinizzante o di SM fra coloro che avevano ricevuto la vaccinazione antiepatite B è stata di 1,4 (IC 95% = 0,8-2,4) e di 1,6 (IC 95% = 0,6-3,9), considerando rispettivamente una finestra temporale di esposizione di 2 e di 12 mesi. Anche per altri vaccini si è osservato un incremento negli OR: per il DTPP, l'OR è stato di 1,6 (IC 95% = 0,6-4,0); per la vaccinazione antinfluenzale l'OR è stato di 1,5 (IC 95% = 1,0-2,3); per quella antimeningococcica l'OR è stato di 4,8 (IC 95% = 1,2-20). Avere ricevuto una qualunque vaccinazione nei due mesi precedenti è risultato associato con un OR di 1,7 (0,7-3,1).

Lo studio ha anche messo in evidenza che l'intervallo di tempo fra inizio dei sintomi e diagnosi di SM è stato considerevolmente più breve fra i vaccinati che fra i non vaccinati. Secondo gli autori questo rapporto può essere attribuito sia a un più attento follow up nel gruppo dei pazienti vaccinati che a una accelerazione nell'insorgenza della malattia.

I dati del sistema di farmacovigilanza francese e quelli forniti dall'associazione REVAHB (che raccoglie persone che lamentano danni da vaccinazioni) sono stati messi a confronto in uno studio, definito di **“capture-recapture”** ⁽²¹⁾ con lo scopo di stimare il livello di notifica del sistema di farmacovigilanza per quanto riguarda le malattie demielinizzanti. Rispetto ai 236 casi segnalati al sistema di farmacovigilanza, lo studio avrebbe consentito di individuare un numero complessivo di casi di MD compreso fra 535 e 1309, e di conseguenza il tasso di notifica è compreso fra 19,3% e 47,3%.

Come sottolineato dall'autore di questo studio, l'analisi condotta può essere considerata valida a condizione che siano rispettate le seguenti condizioni: i casi siano veri casi; siano identificati tutti i casi comuni alle due fonti (identificando le doppie notifiche); le due fonti siano indipendenti (e cioè la probabilità che un caso sia notificato a una fonte non dipende dal fatto che il caso stesso sia notificato nell'altra). Nello studio non sono ancora stati ancora validati i casi riportati dalla REVAHB, e non è nota l'indipendenza fra le fonti analizzate.

In un altro studio ²² sono stati considerati tutti i casi incidenti di malattia demielinizzante insorti entro 60 giorni dalla vaccinazione antiepatite B, e notificati nel periodo 1994-1996 (al Ministero della Sanità francese ed alle aziende farmaceutiche), in pazienti di età compresa fra i 20 e i 44 anni di età. Il numero di casi notificati è stato confrontato con il numero di casi attesi sulla base di tre diverse ipotesi di incidenza delle malattie demielinizzanti e su una stima degli individui vaccinati nella stessa classe di età e nello stesso periodo. I casi osservati sono stati 23 casi in soggetti di sesso maschile, contro un atteso compreso fra 23,5 e 31,1, mentre nelle donne sono state osservati 60 casi contro un atteso compreso fra 55,5 e 72,9.

Di fronte a questi dati, alcuni dei quali, come sopra accennato, ancora in corso di elaborazione e di pubblicazione il Ministero della sanità francese ha modificato la strategia vaccinale anti-epatite B secondo le seguenti linee:

- per gli adolescenti: sospensione della vaccinazione sistematica dei ragazzi in ambiente scolastico, con richiamo alla necessità di definire nuove modalità di vaccinazione che abbiano l'obiettivo di personalizzare l'atto vaccinale, tenendo meglio in considerazione i rischi e i benefici individuali;
- per gli adulti: vaccinazione raccomandata solo per i soggetti a rischio;
- per i neonati: mantenimento delle raccomandazioni per la vaccinazione anti-epatite B, in assenza di notificazioni di episodi di malattia da demielinizzazione del sistema nervoso centrale in bambini di età inferiore a cinque anni

Il Ministero della sanità francese, nel riconoscere come nessuno dei due studi caso controllo abbia consentito di dimostrare un nesso causale fra vaccinazione anti-epatite B e insorgenza di malattia da demielinizzazione del sistema nervoso centrale, ha ritenuto che i risultati dei diversi studi non consentano di escludere con assoluta certezza la possibilità che la vaccinazione possa aumentare il rischio di malattia da demielinizzazione fra i vaccinati. Infatti, entrambi gli studi, come pure lo studio pilota precedentemente condotto, hanno messo in evidenza un incremento degli odds ratio, non significativo dal punto di vista statistico, compreso fra 1,4 e 1,7.

La posizione dell'Oms

L'Oms, in un comunicato stampa del 2 ottobre 1998 dal titolo ***"No scientific justification to suspend hepatitis B immunization"***, ha commentato negativamente la decisione del governo francese. Le critiche sono state fondate essenzialmente sulla considerazione che la decisione sarebbe stata presa in assenza di una evidenza scientifica che stabilisse un nesso causale fra vaccinazione anti-epatite B e insorgenza di malattie demielinizzanti, tra cui la sclerosi multipla. Non estranea alla decisione sarebbe invece stata l'enorme pressione esercitata da parte di gruppi ostili alle vaccinazioni. L'Oms ha inoltre espresso la preoccupazione che la decisione francese potesse ridurre la fiducia dei cittadini nei confronti di questo vaccino, inducendo altri paesi a sospendere o ritardare l'introduzione della vaccinazione anti-epatite B, con inevitabili conseguenze in termini di aumento del numero di casi di malattia acuta e di infezione da HBV, di cirrosi e di epatocarcinoma.

L'OMS ha concluso il comunicato stampa ricordando le raccomandazioni circa l'introduzione della vaccinazione contro l'epatite virale B nei programmi di immunizzazione per l'infanzia e raccomandando a tutti i paesi che hanno già in corso programmi routinari di vaccinazione anti-epatite B, di continuare l'attuazione.

La posizione dell'Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali (Ema)

Per il momento la European Medicinal Evaluation Agency (EMA) suggerisce di variare unicamente le sezioni effetti indesiderati delle schede tecniche dei vaccini antiepatite B con il riferimento alla possibilità di insorgenza di malattie demielinizzanti. Al riguardo va però considerato che l'incidenza di epatite B varia notevolmente fra i diversi paesi dell'UE, e di conseguenza il rapporto beneficio rischio varia tra i diversi paesi.

Sotto la guida delle massime agenzie mondiali in campo sanitario (OMS, CDC, FDA, ecc.) sono attualmente in corso 6 studi disegnati al fine di produrre, per la fine dell'anno in corso, dati definitivi sulla sicurezza della vaccinazione antiepatite B.

Iniziative da adottare in Italia

Rispetto alla possibile associazione fra vaccinazione antiepatite B e malattie da demielinizzazione, in Italia non sono disponibili dati, al di fuori di quelli forniti dal sistema di rilevazione delle reazioni avverse a vaccino e del sistema generale di farmacovigilanza, che consentano di portare un contributo autonomo rispetto a quelli presenti a livello internazionale, e in particolare in Francia. Ciò, se da un lato richiama la necessità che vengano avviate anche in Italia indagini specifiche, dall'altro evidenzia come gli interventi da adottare non possano che basarsi su un'analisi accurata dei dati disponibili.

Inoltre, gli studi francesi, peraltro condotti da ricercatori di notevole competenza, presentano punti di forza ma anche limiti (nell'analisi che segue si deve tuttavia tenere presente che di tali studi sono al momento disponibili solo "abstract", il che rende impossibile una valutazione completa della validità degli studi stessi). Se rispetto alla possibilità che, effettivamente, vi sia un incremento del rischio di malattie demielinizzanti fra coloro che sono stati vaccinati contro l'epatite B, potrebbero concorrere diversi dati, ed in particolare:

- i due studi caso controllo, e il precedente studio pilota, presentano livelli di odds ratio (compresi fra 1,4 e 1,7) che sebbene non statisticamente significativi, sono coerenti nel senso di un aumento del rischio;
- il numero di casi osservati è simile al numero di casi attesi; tuttavia, i casi potrebbero essere stati sottotificati e, in presenza di una sottotifica quale quella suggerita nello studio di "capture-recapture", il numero di casi effettivamente presenti sarebbe compatibile con un aumento del rischio simile a quello osservato nei due studi caso controllo.

esistono tuttavia degli elementi che **non supportano** l'ipotesi di un incremento nell'incidenza delle malattie demielinizzanti in seguito alla vaccinazione antiepatite B quali, ad esempio:

- considerata la grande attenzione dedicata dalla stampa e dalla televisione francese nei confronti del potenziale rischio, è possibile che per una parte dei casi si sia verificato un "reporting bias"; questa possibilità sembra trovare conferma nel fatto che nello studio multicentrico francese (A. Alperovitch,

B. Begaud) l'odds ratio è minore quando l'analisi viene ristretta alla popolazione con validazione dell'esposizione, e che il livello di dati mancanti è considerevolmente inferiore nei casi rispetto ai controlli (24,1 vs 39,3); dato che i "bias" potenzialmente presenti nei due studi caso controllo operano innanzitutto nel senso di aumentare l'entità del rischio tra i vaccinati, è ragionevole assumere che il possibile incremento di rischio non sia comunque superiore a quello messo in evidenza dai due studi epidemiologici;

- nella maggior parte dei casi studiati, sia quelli inclusi negli studi caso controllo che quelli notificati al sistema di farmacovigilanza, l'intervallo temporale fra vaccinazione e insorgenza della malattia è stato inferiore a due mesi; è senz'altro possibile che almeno in una parte dei casi si sia verificata un'anticipazione diagnostica, e cioè l'evento vaccinazione ha anticipato una diagnosi che sarebbe comunque stata effettuata;
- gli Odds ratio di entrambi gli studi epidemiologici non raggiungono il livello della significatività statistica;
- si deve infine rilevare che un aumento negli odds ratio si è osservato in una misura simile in associazione a diverse altre vaccinazioni.

In considerazione delle controversie tuttora presenti circa la possibilità che le vaccinazioni, e in particolare la vaccinazione antiepatite B, possano aumentare il rischio di malattie demielinizzanti, è senz'altro utile che anche in Italia vengano condotti studi epidemiologici specifici.

Si segnala al riguardo come l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla stia procedendo ad una valutazione crociata degli eventi avversi di tipo neurologico segnalati a seguito di somministrazione di vaccini, per verificare se le stesse persone compaiono nei Registri nazionali.

Nel corso di una ricerca epidemiologica per valutare prevalenza e bisogni sociali dei pazienti sofferenti di SM, è stato somministrato un questionario per la raccolta di informazioni, tra cui precedenti episodi morbosi degni di nota e vaccinazioni.

Su un totale di 2500 questionari, sono già state valutate le risposte di 1283 pazienti, 51 dei quali (3,9%) hanno riportato, nel periodo immediatamente precedente l'insorgenza dei sintomi, infezioni mentre 10 (pari allo 0,7%) hanno segnalato vaccinazioni (2 antitifiche, 2 antitetaniche, 2 antinfluenzali, 2 vaccinazioni eseguite al momento dell'arruolamento, 1 vaccinazione antiepatite B ed 1 antipneumococcica).

Questi dati non consentono di definire l'esistenza di un aumentato rischio di insorgenza di SM in persone vaccinate di recente.

Anche i Centri di riferimento per la distribuzione di interferon ai pazienti con SM sono stati utilizzati per raccogliere informazioni sulla comparsa delle manifestazioni e la diagnosi della malattia dopo l'esecuzione di vaccinazioni, con esito negativo.

In collaborazione fra Istituto Superiore di Sanità e Ministero della Difesa, verranno effettuati uno studio descrittivo, ed uno studio caso controllo, in cui la popolazione di riferimento sarà rappresentata dai

giovani che si presentano alla visita di leva, con l'obiettivo di verificare se la vaccinazione contro l'epatite B aumenta il rischio di insorgenza di malattie demielinizzanti. Lo studio descrittivo cercherà di verificare se vi sia stato un incremento delle esenzioni dalla leva per malattie demielinizzanti nelle coorti che hanno ricevuto la vaccinazione obbligatoria contro l'epatite B; con quello caso controllo si cercherà di valutare se un incremento del rischio fra i vaccinati sia effettivamente presente e di quantificarne l'entità.

Oltre allo studio descritto relativo alla popolazione dei dodicenni vaccinati, per l'approfondimento del nesso causale potrebbero essere realizzati sia un sistema di sorveglianza attiva, anche tramite registro, sulle malattie demielinizzanti, che studi epidemiologici specifici all'interno della popolazione adulta.

Possibili strategie di intervento

In assenza di una qualunque dimostrazione del possibile rischio (nessun caso di SM è stata segnalato fra i neonati), non vi sono elementi per modificare l'attuale strategia vaccinale antiepatite B per i nuovi nati.

Per quanto riguarda gli adolescenti, non si ritiene che vi siano elementi sufficienti per modificare il giudizio sul profilo beneficio-rischio della vaccinazione e, di conseguenza, non si ritiene che l'attuale strategia vaccinale vada modificata. Le considerazioni che motivano questa posizione sono le seguenti:

- gli studi epidemiologici effettuati si riferiscono essenzialmente agli adulti;
- l'incidenza di SM nell'adolescenza è estremamente ridotta, con un ordine di grandezza inferiore a 1 per 100.000, a fronte di una probabilità cumulativa nel corso della vita da adulti di sviluppare la SM che supera i 200 casi per 100.000 abitanti;
- assumendo che il rischio di SM si realmente presente (e dell'entità osservata negli studi caso controllo), proprio in considerazione della rarità della malattia nella popolazione dei dodicenni, ci si dovrebbe attendere un incremento di circa 0,5 casi aggiuntivi ogni 100.000 vaccinati, con un incremento nella probabilità cumulativa di sviluppare la SM (nell'arco della vita) di circa 0,2%;
- a fronte di questo possibile rischio aggiuntivo di sclerosi multipla, la probabilità cumulativa di sviluppare una epatite B nel corso della vita è di circa 1.000 per 100.000 (una parte dei pazienti con epatite B svilupperanno in seguito una malattia cronica del fegato e/o un epatocarcinoma); tale rischio sarebbe sostanzialmente azzerato in caso di vaccinazione;
- si deve inoltre considerare che, sulla base delle evidenze scientifiche al momento disponibili, non è possibile individuare alcuna sottopopolazione di dodicenni per la quale la vaccinazione sarebbe controindicata a causa di uno specifico incremento nel rischio di sclerosi multipla. Si deve anche rilevare come in una sottopopolazione di adolescenti a maggior rischio di sclerosi multipla (per esempio in presenza di una familiarità della malattia) non vi sono dati che consentano di escludere, ma neppure di attestare la presenza di un incremento specifico nel rischio connesso alla vaccinazione. Nel contempo, a parte eccezioni molto limitate, è sostanzialmente impossibile individuare le sottopopolazioni di dodicenni a maggior rischio di epatite B.

Per quanto riguarda gli adulti, una posizione di cautela è quella di raccomandare la vaccinazione solo per le persone a maggior rischio. In una popolazione ad alto rischio il profilo beneficio-rischio rimane infatti, senza dubbio, largamente favorevole alla vaccinazione. Per esempio, per un convivente di un portatore cronico la probabilità cumulativa di contrarre l'infezione nel corso della vita è di circa 6-7 volte superiore a quello della popolazione generale.

A fronte di questo rischio di epatite B (che verrebbe prevenuto con la vaccinazione), assumendo un incremento di rischio relativo come quello osservato negli studi caso controllo ed assumendo che il rischio di sclerosi multipla sia realmente presente, la probabilità cumulativa per un adulto di contrarre una malattia come la SM passa da circa 200 per 100.000 (in assenza di rischi aggiuntivi) a un massimo di circa 204-205 per 100,000 (+2-3%) . Per una persona a rischio basso, o minimo, di epatite B, la valutazione del profilo beneficio rischio deve avvenire caso per caso, sulla base di una discussione approfondita fra singola persona e medico di fiducia.

Conclusioni

Attualmente i dati elaborati dai gruppi di esperti interdisciplinari nominati dai Centers for Diseases Control and Prevention di Atlanta e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che non esiste alcuna evidenza scientifica che la vaccinazione anti-epatite B possa causare l'insorgenza di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla. Questa convinzione si basa su una serie di evidenze epidemiologiche, cliniche e biologiche.

Gli studi condotti in Francia, negli USA e nel Regno Unito non hanno evidenziato alcun aumento significativo di notifiche per malattie demielinizzanti, compresa la SM, nei soggetti vaccinati contro l'epatite B rispetto a quelli non vaccinati. Inoltre, nella stessa Francia, e' stato dimostrato che la distribuzione dei casi di SM per età e sesso nei soggetti vaccinati presenta un andamento del tutto analogo a quello riscontrato nel resto della popolazione generale.

Anche la teoria di biologia molecolare (ipotesi del "*molecular mimicry*" o mimetismo molecolare) proposta per sostenere una possibile correlazione tra vaccinazione antiepatite B e malattie demielinizzanti non trova supporti scientificamente validi.

Secondo questa teoria, se la struttura terziaria dell'antigene di superficie (HBsAg) dell'HBV contenuto nel vaccino fosse simile a quella della mielina questo potrebbe, una volta inoculato, provocare la produzione di anticorpi anti-mielina e indurre quindi la SM. Il confronto delle sequenze nucleotidiche ed aminoacidiche dell'HBsAg e della mielina non hanno tuttavia dimostrato alcuna analogia strutturale tra le due proteine, smentendo di fatto l'ipotesi.

D'altra parte, va anche detto che l'HBsAg ricombinante utilizzato nel vaccino è molecolarmente identico a quello presente sulla superficie del virus selvaggio. Pertanto, se l'ipotesi del "*molecular*

mimicry" fosse corretta dovremmo aspettarci una maggiore frequenza di casi di SM nei Paesi ad elevata circolazione di HBV. In realtà sembra essere vero l'esatto contrario, dal momento che nelle aree iperendemiche per epatite B dell'Africa e dell'Asia la SM è relativamente poco frequente, mentre nei Paesi del Nord Europa, in cui la SM è più diffusa, la circolazione dell'HBV è alquanto modesta.

Inoltre, analogie ben maggiori esistono tra la mielina e le proteine di altri virus (es. Adenovirus), causa frequente di infezioni umane.

Pertanto dall'insieme dei dati attualmente disponibili e tenuto conto che, a fronte di un ipotetico e scientificamente non provato rischio, la vaccinazione contro l'epatite virale B si è dimostrata altamente efficace nel prevenire l'epatite acuta B, l'insorgenza dello stato di portatore di HBsAg e delle sue più gravi conseguenze come la cirrosi e il carcinoma epatocellulare, gli esperti di sanità pubblica sono concordi nel raccomandare la vaccinazione antiepatite B mirata alla immunizzazione dei nuovi nati e/o degli adolescenti nonché delle persone a rischio per stile di vita o per motivi professionali continui su scala globale secondo i programmi stabiliti.

Riferimenti Bibliografici

1. Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of Hepatitis B Vaccination into national immunisation programmes. *BMJ*, 1997; 314: 1033-1037
2. Stroffolini T, Chiaramonte N, Craxì A et al. Baseline sero-epidemiology of hepatitis B virus infection in children and teen-ager in Italy. A survey before mass hepatitis B vaccination. *J. Infect.* 1991, 22: 191-199
3. Bollettino epidemiologico del Ministero della Sanità, nn. 4-13
4. Szmuness W, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303: 833-41.
5. Francis DP, et al. Prevention of hepatitis B vaccine: report from the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 97: 362-66.
6. Zajac BA, et al. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Infect* 1986; 13 (Suppl A): 39-45.
7. Stevens CE, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253: 1740-45.
8. Andre FE, et al. Summary of safety and efficacy data on a yeast derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 3A): 14s-20s.
9. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunization studies. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12: 438-45.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR* 1991; 40 (RR-13): 13-17.
11. Niu MT, et al. Recombinant hepatitis B vaccination of neonates and infants: emerging safety data from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Inf Dis J* 1996; 15: 771-76.
12. Chen RT, et al. The Vaccine Safety Datalink Project: A new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997; 99: 765-73.
13. Pope JE, et al. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1998; 25: 1687-93.
14. Wise RP, et al. Hair loss after routine immunizations. *JAMA* 1997; 278: 1176-78.
15. Shaw FE, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988; 127:337-52.
16. Anonymous. Hepatitis B vaccines: reported reactions. *WHO Drug Information* 1990; 4: 129.
17. Herroelen L, et al. Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1991; 338: 1174-1175.
18. Analisi dei dati della farmacovigilanza francese relativamente alle malattie da demielinizzazione di tipo centrale o periferico (in press).
19. Alépovitch A. , Begaud B. : French neurology departments case control study (In press)
20. Abenheim L, Sturkenboom M: GPRD database case control study:
21. Costagliola D. Capture-recapture study (in press)
22. Fourrier A, Alépovitch A, Begaud B: Comparison between the number of cases observed and the number of case expected (in press) .

CONCLUSIONI DELLA COMMISSIONE DI ESPERTI SULLE VACCINAZIONI

La Commissione di Esperti in tema di vaccinazioni, istituita con D.M. 20 ottobre, dopo avere preso in considerazione:

- l'importanza della malattia causata da infezione del virus dell'epatite B
- la presenza dell'infezione nella popolazione italiana
- i risultati degli studi internazionali sulla eventuale associazione tra vaccinazione contro l'epatite virale B e malattie demielinizzanti
- i dati italiani riguardanti la prevalenza di sclerosi multipla
- la strategia italiana per la vaccinazione universale contro l'epatite virale B in confronto a quella francese

CONCLUDE

- che non è stata dimostrata una associazione tra vaccinazione contro l'epatite virale e malattie demielinizzante
- che va assicurata adeguata informazione del pubblico sulla gravità della malattia bersaglio, sull'efficacia protettiva del vaccino contro l'epatite B e sui possibili rischi di questo in relazione ai benefici.
- che in accordo a quanto comunicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel Bollettino Epidemiologico Settimanale del 23 ottobre 1998 (WER, 1998, 73, 329), non è opportuno cambiare l'attuale strategia di vaccinazione contro l'epatite virale B

La Commissione, considerata l'importanza del problema, raccomanda di sviluppare ulteriormente le ricerche già avviate intese a raccogliere ulteriori dati sull'argomento.

La Commissione rileva altresì l'opportunità, già indicata nel Piano Nazionale Vaccini di istituire un servizio di informazione sulle vaccinazioni e sulle problematiche connesse

Tabella 1

**Reazioni avverse a vaccino antiepatite B
1991-1996**

reazioni locali	minori	124
	maggiori	6
reazioni generalizzate	minori	247
	maggiori	36
reazioni combinate	minori	82
	maggiori	9
<hr/>		
TOTALE		504

**Reazioni avverse a vaccinazione antiepatite B
1991-1996**

anni	1991	1992	1993	1994	1995	1996	TOTALE
classi di età							
0-14 anni	9	72	52	76	71	60	340
15-24 anni	7	10	8	9	6	5	45
25-64 anni	7	18	18	20	17	11	91
>65 anni	0	0	4	0	3	0	7
non indicato	0	3	0	4	9	5	21
TOTALE	23	103	82	109	106	81	504

**Reazioni avverse a carico del Sistema Nervoso centrale e periferico
in seguito a vaccinazione antiepatite B, 1991-1996**

classi di età	0-14	15-24	25-44	45-64	>65	TOTALE
reazioni						
parestesie	3	1	1	2	-	7
S. Miller-Fisher	1	-	-	-	-	1
S. Guillain-Barre'	1	1	-	-	-	2
neurite VII n.c.	1	-	-	-	-	1
paralisi facciale	2	-	-	-	-	2
ptosi palpeb. trans.	1	-	-	-	-	1
paresi*	-	-	1	-	-	1
neurite plesso brach.	1	1	1	-	-	3
convulsioni febbrili	1	-	-	-	-	1
TOTALE	11	3	3	2	-	19

* in un soggetto, appartenente ad un gruppo a maggior rischio di infezione, in cui era già stata diagnosticata la sclerosi multipla

