

Publicazioni su vaccinazioni

del Dott. Alberto Donzelli, già Direttore SC Educazione alla Appropriatezza ed *Evidence Based Medicine* ASL Milano - oggi CdA e Comitato Scientifico della Fondazione *Allineare Sanità e Salute*

Premessa

Deve restare lecito poter **discutere con argomenti scientifici** dell'opportunità di proporre a tutta la popolazione questo o quel singolo vaccino. I vaccini, come tutti i farmaci, possono dare grandi benefici, come pure effetti indesiderati, anche gravi.

Mettere in discussione una vaccinazione o la sua strategia di implementazione deve poter essere legittimo quanto discutere l'assunzione o il modo d'impiego di qualsiasi altro farmaco o intervento sanitario (a maggior ragione se usato a scopo preventivo su ampie popolazioni). L'importante è che il confronto si fondi su argomenti scientifici e non ideologici, e la Politica ha la responsabilità di garantire che siano tutelati i tempi e i luoghi in cui questo confronto possa svolgersi in modo esauriente, tra esperti senza conflitti di interesse.

Gli articoli, pubblicati su riviste indicizzate (eccezioni indicate), sono numerati. Si riporta per ogni n° e in estrema sintesi un messaggio che emerge dal relativo articolo, cui si rimanda per le prove relative.

1. "Il vaccino antinfluenzale non sembra apportare benefici in anziani senza malattie cardiovascolari" (Revisione critica di metanalisi in R&P, 2014, indexed Embase. Allegato PDF autorizzato)



1 - Influenza
vaccino R&P agosto

Le poche ricerche di alta validità (RCT) disponibili mostrano che il vaccino antinfluenzale riduce la mortalità solo in anziani con malattie cardiovascolari (CV) in fase attiva/sindrome coronarica acuta. **Anziani senza malattie CV hanno mostrato** invece una **tendenza al danno**. Per lanciare campagne non selettive di vaccinazione antinfluenzale degli anziani servirebbero migliori prove (iniziando ad es. con ampio trial randomizzato controllato/RCT pragmatico, con larghi criteri di inclusione di soggetti di 65-74 anni non cardiopatici e consapevoli, considerati dal curante abbastanza sani da poter partecipare con minimi rischi).

2. "Influenza Vaccination in the First Trimester of Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder" (JAMA Pediatrics, 2017. Full text a pagamento. Abstract: <https://bit.ly/2HriZ9J>)

Una grande ricerca osservazionale ha mostrato un modico ma significativo aumento di disordini del neurosviluppo in figli di gravide vaccinate con antinfluenzale nel 1° trimestre. Anche la vaccinazione ha effetto infiammatorio, benché molto minore di un'influenza, ma il rapporto non è 1:1. Per evitare 1 influenza servono ~50 vaccinazioni. Principio minimo di precauzione: non vaccinare nel 1° trimestre.

3. "Forzature sull'obbligo vaccinale ex DL 73/2017: il caso emblematico dell'antimeningococco B" (R&P, 2017. Free <https://bit.ly/2MmvDlh>)

Per evitare 1 malattia invasiva da meningococco B si dovrebbero praticare 34.000 iniezioni di vaccino, con effetti avversi non trascurabili, talora seri e solo in parte noti, oltre a: rischi di rimpiazzo da parte di ceppi diversi da quelli del vaccino, durata limitata della protezione (con necessità di rivaccinare), rapporto sfavorevole costo-opportunità... Sembrano preferibili strategie vaccinali selettive (come chiedeva il Rapporto originario dell'Istituto Superiore di Sanità)

4. "L'effetto Booster Booster di un articolo" (R&P, 2018. Allegato PDF autorizzato)

Risposta a critiche al punto **3** di un gruppo di pediatri. Vari esempi di farmaci ritirati dopo molti anni o decenni (somministrati anche in molti milioni di dosi) mostrano che solo ricerche specifiche di lunga durata possono dimostrare un eccesso di eventi avversi rari e/o che abbiano sufficiente incidenza "spontanea".



4 - Articolo vaccino
MenB critica Pediatr

5. "Obbligo di vaccinazione per i sanitari?" (InfoFarma, 2017. Non indicizzata ma ISDB. Free <https://bit.ly/2Drhtwl>, pag. 21-22)

Obbligare i sanitari all'antinfluenzale a tutela degli assistiti è giustificabile solo se ci fosse prova che vaccinarli riduce i rischi per gli assistiti. Oggi non c'è chiara prova di ciò neppure per pazienti in

lungodegenze, né che i sanitari ridurrebbero le assenze per malattia in modo sensibile, al netto del tempo impiegato per vaccinarsi e di qualche effetto avverso.

6. “Does repeated influenza vaccination prevent severe/fatal influenza in older adults? It might be, but also not” (CMAJ, 2018. Free <https://bit.ly/2S5IVaS>)

Una ricerca riporta che vaccinazioni antinfluenzali, se ripetute per 4 stagioni, ridurrebbero ricoveri e mortalità (ma la vaccinazione solo nell’ultima stagione era associata con significativa *maggior* mortalità!) e influenze gravi in anziani ricoverati (ma si tratta spesso di cardiopatici: v. quanto riscontrato in **1**). Anche la vaccinazione antinfluenzale induce una risposta infiammatoria, il cui effetto netto su anziani senza cardiopatie non è scontato e andrebbe verificato con RCT pragmatici.

7. “Vaccinazione antivaricella: argomenti scientifici per possibili strategie diverse dalle attuali” (Epi Prev, 2018. Free <https://bit.ly/2DrrOYU>)

Per la vaccinazione antivaricella non c’è un impegno internazionale di eradicazione e poche nazioni europee l’hanno finora inserita in programmi universali. L’impatto a lungo termine è incerto (possibili aumenti di herpes zoster/necessità di vaccinazioni ripetute). Data l’incertezza sui risultati netti nel lungo periodo, una scelta razionale poteva essere: solo offerta attiva in adolescenti con anamnesi negativa, o almeno mantenere questa strategia nelle regioni che non avevano iniziato la vaccinazione di massa, confrontando i risultati nel tempo.

Si elencano interventi di sanità pubblica di sicura efficacia e convenienza, con enormi margini di miglioramento, ma per i quali non si è mai posto seriamente in discussione un possibile obbligo.

8. “Domande sugli effetti dell’influenza e del vaccino sulla mortalità” (R&P, 2018. Allegato PDF autorizzato)

Sui morti annui attribuiti in Italia all’influenza circolano stime incompatibili: decine (accertati, in media – Circolari MinSal), centinaia (ISTAT), 18-20.000 ([ex-]Presidente ISS).



8 - Domande effetti influ. e vacc. su morti

Una ricerca ha rilevato associazioni con aumento d’incidenza d’infarto nella 1^a settimana dalla manifestazione di un’influenza B (rapporto d’incidenza/R.I. 10), influenza A (R.I. 5), virus respiratorio sinciziale (R.I. 3,5) e altri virus (R.I. 2,8), e ipotizza che un’infiammazione acuta favorisca infarti in soggetti predisposti. Va chiarito se per aumentare il rischio CV serve sempre un virus, o se basti uno stimolo infiammatorio in sé. Molti confrontano gli effetti avversi di un’influenza con quelli molto minori della relativa vaccinazione, ma il confronto corretto sarebbe tra *una* influenza e *molte* vaccinazioni (~50 per gli adulti, un po’ meno per gli anziani, anche di più per le gravide): il bilancio netto in una popolazione non è scontato, e lo può chiarire solo un grande RCT pragmatico.

9. “4CMenB safety and persistence of protection are unsatisfactory” (Lancet Infectious Diseases, 2018. Free <https://bit.ly/2B7tQw7>)

Critica la revisione sistematica dell’ISS sulla vaccinazione antiMeningococco B, perché dai dati emerge efficacia non uniforme, e sicurezza e persistenza di protezione insoddisfacenti.

10. “Cinque criteri per promuovere un vaccino? Più due” (Quaderni ACP, 2018. Free <https://bit.ly/2RFV6vD>, pag. 238)

Ai 5 criteri dell’Associazione Culturale Pediatri per promuovere la vaccinazione pediatrica contro l’influenza (in parte non rispettati), e in generale a ogni programma vaccinale, andrebbero aggiunti: **criterio 6) valutazione degli effetti collaterali** (compresi possibili effetti aspecifici) con RCT pragmatici estesi nel tempo; stimando anche possibili impatti ambientali, per modificazioni microbiche sotto la pressione selettiva di vaccinazioni universali (è accaduto per pneumococchi, emofili influenzae b, ecc.) e **criterio 7) valutazione costo-opportunità**: anche se da un investimento si attendano benefici netti (in questo caso è dubbio), occorre sempre sottrarre i *malefici* che la relativa riduzione di risorse genererà in altre parti del sistema. Senza scelte razionali su dove attingere risorse per finanziare nuovi interventi, i tagli possono cadere in aree già in sofferenza, compromettendo interventi con possibili rese nette in salute maggiori/molto maggiori.

11. "More than 70,000 deaths prevented by vaccination against three diseases in about 75 years? The estimation seems exaggerated" (Vaccine, 2018. Free <https://bit.ly/2RFv4Zz>)

Si documenta che le stime ISS di 70.000 morti in meno nell'arco di 75 anni in Italia grazie ai vaccini sono molto esagerate. In ogni caso, si fanno esempi di interventi fattibili a basso costo che si stima ridurrebbero ciascuno ~70.000 morti ogni anno in Italia.

12. "Non-specific effects of vaccinations in high-income setting: How to address the issue?" (Human Vaccines & Immunother, 2018. Free <https://bit.ly/2sGYORY>)

Effetti aspecifici dei vaccini, anche importanti e provati in paesi a basso reddito, è plausibile ci siano in qualche misura anche in paesi ad alto reddito, ma è improbabile che i correnti sistemi di monitoraggio li rilevino. Si descrivono strumenti idonei a identificarli ed eticamente accettabili.

13. "Influenza Vaccinations for All Pregnant Women? Better Evidence Is Needed" (Int J ERPH, 2018. Free <https://bit.ly/2R7r92s>)

L'antinfluenzale nelle gravide ha prove carenti d'efficacia e sicurezza. Gli studi osservazionali mostrano benefici spiegabili dall'effetto *vaccinato sano*, e l'unica ricerca valida non rassicura (bassa efficacia, effetti avversi gravi in tendenza maggiori in gravide e figli, e medio-lievi aumentati nelle gravide anche in modo significativo). Servono altre prove per raccomandare l'antinfluenzale universale nelle gravide in paesi ad alto reddito.

12' e 13' – traduzioni in Italiano di 12 e 13

14. "Sanità pubblica e obblighi discutibili. Il caso del vaccino anti-Haemophilus influenzae B" (R&P, 2018. Allegato PDF autorizzato)

Le malattie invasive (setticemie+meningiti) da Haemophilus influenzae in Italia hanno raggiunto un minimo nel 2004 e 2006, per poi **aumentare, dal 2011 in modo continuo**, con **rimpiazzo** dei ceppi di tipo b da parte di altri ceppi invasivi.



14 - San. Pubbl. e obblighi discutibili.

Tabella I. Malattie invasive da Hi.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Totale casi (tasso incidenza x 100.000)	49 (0,08)	63 (0,11)	78 (0,13)	106 (0,17)	130 (0,21)	144 (0,24)	159 (0,27)
(di cui in ≥65 anni)	22	30	38	49	61	73	90
Hib (prevenibili con vaccino)	—	6	5 (2)*	7 (2)	4 (2)	14 (3)	14 (2)**

* tra parentesi è riportato il numero di casi in bambini vaccinati; ** dato non consolidato.

La vaccinazione obbligatoria anti-Emofilo b andrebbe rivalutata.

15. "Epidemiologia della pertosse e strategie di prevenzione: problemi e prospettive" (Epi Prev, gennaio 2019. In press. Allegato PDF autorizzato)

Proposta di ridiscutere le strategie di vaccinazione antipertosse, perché c'è un risveglio internazionale della pertosse, anche in gruppi ben vaccinati, che pare attribuibile a: efficacia non ottimale del vaccino; calo piuttosto rapido degli anticorpi protettivi in parte della popolazione e soprattutto loro **inadeguatezza nell'impedire infezioni e trasmissione anche da parte di vaccinati**; pressione selettiva della vaccinazione estesa, con comparsa di ceppi resistenti; sostanziale impossibilità di ottenere un effetto gregge con i vaccini attuali. Le strategie di sanità pubblica andrebbero ripensate, considerando anche soluzioni diverse (se ne discute una innovativa) per contrastare la malattia in modo più mirato, mentre la vaccinazione delle madri in gravidanza ha punti deboli già sollevati per l'antinfluenzale (13 e 21).



15 - Antipertosse in press EP genn 2019

16. "Pesanti critiche alla revisione Cochrane (Arbyn et al, 2018) sul vaccino anti-HPV. Alcune importanti lezioni anche per il dibattito in corso sui vaccini" (mie slide allegate, illustrano mio articolo in R&P)

Un articolo sul BMJ di revisori Cochrane (Jørgensen, Gotzsche, Jefferson. *BMJ EBM* 2018) ha **criticato duramente la revisione Cochrane** di Arbyn **sul vaccino antiHPV** (maggio 2018), perché incompleta, con gravi distorsioni e conflitti d'interesse.



Jørgensen, Jefferson e Gotzsche

Molte delle critiche hanno avuto risposte dall'Editor in Chief della Cochrane, con puntuali repliche di Jørgensen, Gøtzsche e Jefferson. La Newsletter di ottobre dei *NoGrazie* ne sintetizza i punti, per chi vuole approfondire il dibattito (<http://www.nograzie.eu/risorse/newsletter/>).

17. "Critiche alla revisione Cochrane sul vaccino anti-HPV" (R&P, 2018; 34:276-8. Allegato PDF autorizzato)
Sintesi delle critiche di cui al p. 16 e alcune proposte originali di prevenzione primaria dei tumori da HPV



18. "La popolazione è allarmata da continue notizie di casi di "meningite" riportati dai media, e dall'alta mortalità dei colpiti. Oltre alla vaccinazione, vi sono misure aggiuntive efficaci per prevenire le infezioni in generale e la relativa mortalità?".



Pillole di buona pratica clinica [per medici] 143/2017. Ed. Fondazione *Allineare Sanità e Salute* (non indicizzate. *Allegato PDF*).

18 - Pill. 143 Protez. aggiuntiva a vaccini

19. "Misure aggiuntive per prevenire morti da infezioni". *Pillole* di educazione sanitaria [che il MMG può consegnare ad assistiti] 124/2017. Ed. Fondazione *Allineare Sanità e Salute* (non indicizzate. *Allegato PDF*).

[Le *Pillole* sono schede monografiche di contenuto scientifico, su temi sanitari di rilievo, sintetiche, incisive, che assumono in modo esplicito il punto di vista del SSN e della salute della comunità dei cittadini, proponendo soluzioni con efficacia netta, in termini di salute, superiore (o almeno pari) ad altre pratiche correnti e con costi netti inferiori. www.fondazioneallinearesanitaesalute.org]



19 - Pill. ES 124 Misure aggiuntive x

20. "Ancora sui criteri per promuovere un vaccino" (*Quaderni ACP*, in press sul n. 1/2019)

Alla lettera all'Associazione Culturale Pediatri di cui al punto 10 e alla garbata risposta del Dr. Buzzetti, è seguita una mia nuova lettera, che estende le considerazioni sulla necessità di valutare anche effetti aspecifici, oltre all'impatto atteso nel tempo sull'ecologia microbica (possibile comparsa di mutanti, oltre al fenomeno del *rimpiazzo*, già ben documentato ad es. per pneumococchi ed Hi). Inoltre chiede che l'ICER (incremental cost-effectiveness ratio) sia calcolato includendo più elementi e, dopo, confrontandolo con le migliori alternative, cioè quelle con i costi *minori*/QALY, non con i costi *medi*/QALY, come si continua a fare violando i fondamenti dell'analisi costo-opportunità.

21. "Influenza vaccination for all pregnant women? So far the less biased evidence does not favour it" (*Human Vaccines & Immunother*, 2019. In press)

L'**antinfluenzale nelle gravide ha** efficacia modesta e **prove di sicurezza del tutto insufficienti**. Gli studi osservazionali mostrano benefici spiegabili dall'effetto *vaccinato sano*, e le uniche 4 ricerche valide (trial randomizzati controllati/RCT) hanno risultati preoccupanti, per effetti avversi gravi sempre in tendenza maggiori nei figli delle gravide vaccinate con antinfluenzale, in un caso con aumento significativo di *gravi infezioni neonatali+morti*. Servono altre prove per raccomandare questa pratica universale, anche in paesi ad alto reddito.

22. "Bimbi immunodepressi e compagni di scuola non vaccinati. Quanto è grande il problema?" (Articolo sottoposto a una *Rivista medica* indicizzata)

La possibile compresenza in comunità scolari di bambini immunodepressi e bambini non vaccinati anima il dibattito nazionale. Si discutono e motivano 14 ragioni per ridimensionare il problema.

23. Sono in preparazione un articolo sull'antipertosse in gravidanza, uno sull'antipneumococco negli anziani, uno sull'antiparotite: tutti considerano e motivano anche strategie diverse da quelle correnti.