

Gli eventi avversi a seguito di vaccinazione sono valutati correttamente? Motivate critiche all'algoritmo OMS

Il 14 maggio 2020 è stata pubblicata nella versione definitiva, approvata dai revisori, la rassegna del prof. Paolo Bellavite (Università di Verona) dal titolo “*Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology.*” (Valutazione della causalità di eventi avversi a seguito di immunizzazione: il problema della patologia multifattoriale). L'articolo integrale si trova a questo link: <https://f1000research.com/articles/9-170/v2>

Questa pubblicazione nasce dalla relazione svolta dal prof. Bellavite al convegno del CONDAV (Coordinamento nazionale danneggiati da vaccino) del 6 novembre 2019 tenutosi a Roma, successivamente rielaborata nella forma di un articolo per rivista scientifica internazionale. L'articolo è stato revisionato da ben quattro revisori indipendenti, approvato e quindi inserito nella banca dati internazionale PubMed.

Riassunto in italiano:

L'analisi degli eventi avversi a seguito della vaccinazione (Adverse Events Following Immunization, AEFI) è importante nella valutazione epidemiologica (vaccinovigilanza) e nelle questioni relative ai programmi di indennizzo delle lesioni da vaccino. La maggior parte delle reazioni avverse ai vaccini si presenta come una risposta infiammatoria e immunitaria eccessiva o distorta. Questi fenomeni indesiderati, a volte gravi, sono associati a molti diversi fattori endogeni ed esogeni, che spesso interagiscono in modi complessi.

La conferma o la negazione del legame causale tra un AEFI e la vaccinazione sono normalmente effettuate in base alle linee guida dell'OMS, che propongono un'analisi in quattro fasi e uno schema in forma di algoritmo. Il processo di valutazione sin dall'inizio considera tutte le possibili "altre cause" che potrebbero spiegare l'AEFI e quindi escludere il ruolo del vaccino. Successivamente, anche se ci fosse plausibilità biologica e compatibilità temporale per un'associazione causale tra il vaccino e l'AEFI, le linee guida chiedono di cercare l'eventuale prova che il vaccino non avrebbe potuto causare quell'evento.

Tale metodo algoritmico presenta diversi aspetti criticabili, che qui vengono discussi alla luce della natura multifattoriale delle patologie infiammatorie e immunitarie indotte dai vaccini. Viene data molta importanza alle recenti conoscenze sulla suscettibilità genetica agli effetti avversi.

Poiché le malattie sono di solito fenomeni complessi e multifattoriali, nelle comuni valutazioni degli eventi avversi insorti dopo la vaccinazione, accade spesso che si riscontrino nel paziente altre condizioni che “potrebbero” in teoria aver causato la malattia e, per questo solo motivo, la responsabilità del vaccino venga esclusa. Questo è un grave errore, perché non basta che ci sia una “altra possibile causa” per escludere il ruolo scatenante o peggiorante del vaccino! Anzi,

di solito **il danno da vaccino avviene proprio in persone che sono ad esso predisposte per altre condizioni concomitanti.**

Un altro serio problema sta nel fatto che le linee guida OMS sono orientate a considerare solo le reazioni che avvengono in un lasso di tempo ravvicinato alla vaccinazione, mentre le **reazioni subdole e croniche** che insorgono dopo settimane o mesi, come quelle **autoimmunitarie**, vengono facilmente ignorate.

Infine si segnala l'errore compiuto comunemente quando si tratta di **patologie gravi, ma rare o eccezionali**. In tal caso è difficile trovare nella letteratura scientifica altri casi simili determinati dal vaccino ed una interpretazione pedissequa dell'algoritmo OMS porta ad escludere il ruolo del vaccino stesso. Così facendo, ogni "nuova" reazione avversa che non trovi riscontro in letteratura verrebbe automaticamente esclusa dal nesso di causalità col vaccino. È facile capire quanto questo criterio sia irragionevole, ingiusto verso il danneggiato e pericoloso in prospettiva perché impedisce di accumulare conoscenze sui danni gravi e rari da vaccino.

In conseguenza di queste osservazioni, nell'articolo si propone che la valutazione della causalità potrebbe escludere un'associazione consistente dell'evento avverso con il vaccino **solo quando la presunta "altra causa" fosse indipendente** da un'interazione con il vaccino stesso. Inoltre, la letteratura scientifica dovrebbe essere considerata non come un criterio di esclusione ma come un'analisi completa delle prove a favore o contro il ruolo del vaccino nel causare una reazione avversa.

Date le **inadeguatezze nella valutazione delle malattie multifattoriali**, le linee guida dell'OMS devono essere rivalutate e riviste. Questi problemi sono discussi in relazione alle leggi che, in alcuni paesi, regolano le vaccinazioni obbligatorie e il risarcimento per coloro che hanno subito gravi effetti avversi.

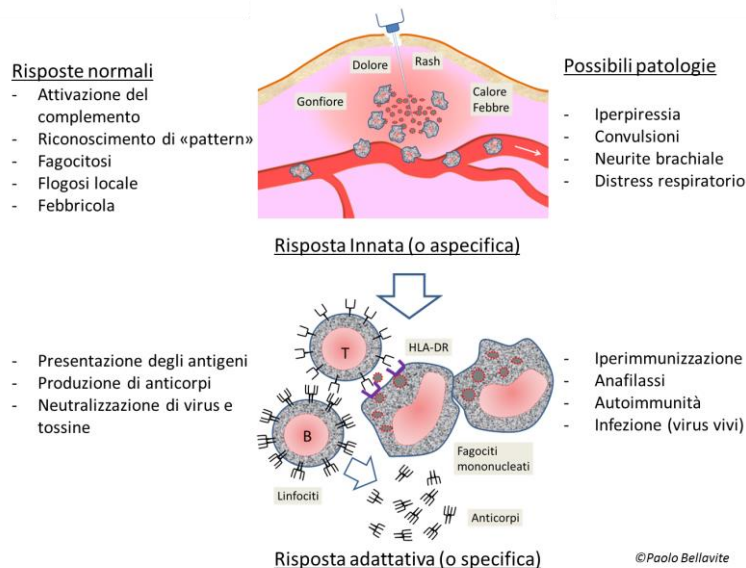
Descrizione dei principali argomenti

L'articolo, corposo e ricco di informazioni (191 voci bibliografiche) inizia con una descrizione dei meccanismi di patologia causata dai vaccini. I vaccini sono miscele di sostanze che causano forme più lievi di malattie o imitano malattie reali. Quindi possono causare danni. Un recente articolo ha riportato un tasso di notifica di 3.800 eventi avversi correlati per 100.000 dosi di vaccino contro il morbillo / parotite / rosolia / varicella (MMRV, spesso somministrato insieme con l'anti-epatite A). Va anche detto che la vaccinosorveglianza "attiva" è fondamentale per avere una stima attendibile dell'incidenza di eventi avversi, ma normalmente non viene utilizzata e ci si affida a segnalazioni "spontanee".

I danni da vaccino

Un vaccino può causare gravi reazioni avverse per tre motivi: a) il materiale, ovvero il contenuto è "difettoso" o "contaminato", a causa di errori di preparazione o conservazione; b) errori di somministrazione, come l'iniezione endovenosa accidentale, l'iniezione vicino a un plesso nervoso; c)

"reazione" anormale, che manifesta eccessivo stress biologico causato da materiale estraneo o virus vivo attenuato. Le reazioni anormali e più gravi correlate all'azione del vaccino coinvolgono sia la risposta immunitaria innata, collegata alle prime difese biologiche, sia una risposta più specifica dell'antigene, collegata alle difese immunitarie adattive (Figura successiva) .



La prima fase immediatamente successiva all'inoculazione del materiale estraneo è l'attivazione di una reazione infiammatoria locale nel punto di iniezione, coinvolgente principalmente le cellule fagocitiche come monociti e macrofagi. L'infiammazione porta certamente alla produzione di citochine da parte di cellule epiteliali, mesenchimali e nervose: il rilascio di citochine infiammatorie classiche come IL-1, IL-6, TNF-alfa, avviene poche ore dopo l'iniezione di vaccini adiuvati con alluminio. Quando la reazione è sufficientemente forte, i mediatori infiammatori locali (complemento, citochine, fattori chemiotattici) diffondono e amplificano la reazione a livello sistemico, il che spiega i sintomi generali e neurologici nelle prime ore o giorni dopo il vaccino.

In termini molto generali, la fase infiammatoria diventa patologica quando è in "eccesso", cioè provoca effetti collaterali negativi che superano quelli necessari per raggiungere gli scopi protettivi e riparatori. Convenzionalmente, l'iperpiressia superiore a 39,5 ° C è considerata una grave reazione avversa al vaccino e può causare convulsioni. Ad esempio, il rischio di convulsioni febbrili aumenta di oltre 5 volte nei bambini di età compresa tra 12 e 35 mesi, entro 6-11 giorni dopo l'esposizione al vaccino contro il morbillo /parotite /rosolia e l'aggiunta della componente per la varicella raddoppia ulteriormente il rischio di convulsioni febbrili.

Il secondo passo della funzione del vaccino è l'attivazione del sistema immunitario attraverso la presentazione dell'antigene da parte dei fagociti mononucleari ai linfociti. In questa fase, una reazione patologica può consistere in risposte indesiderate dovute a iperimmunizzazione, autoimmunità, allergia e infezione dannosa (quest'ultima in caso di virus vivi nei pazienti immunocompromessi). Reazioni di iperimmunizzazione per le ripetizioni del vaccino contro il tetano sono state documentate nella popolazione italiana, dove la prevalenza di un eccesso di anticorpi (> 5 UI/ml) è stata descritta nel 17% dei soggetti osservati. Le malattie indotte dall'iperimmunizzazione a seguito della

somministrazione di vaccini sono dovute alla sensibilità a uno degli elementi del vaccino e all'esacerbazione dei sintomi atopici o di vasculite. Se lo stato dell'immunità preesistente è sconosciuto, per evitare l'iperimmunizzazione e i suoi rischi, si raccomanda di eseguire test di laboratorio per determinare il titolo anticorpale ed evitare la vaccinazione se il titolo è già abbastanza alto.

I vaccini sono sospettati di svolgere un ruolo negativo nell'indurre malattie autoimmuni. Le connessioni più consolidate tra malattia autoimmune e vaccinazioni sono state riviste e comprendono: trombocitopenia immunitaria dopo vaccinazione MPR, sindrome di Guillain-Barré dopo vaccinazione contro l'influenza suina, artrite reattiva dopo epatite B e vaccinazioni contro la rabbia, lupus eritematoso e altre malattie autoimmuni, dopo anti-epatite B e anti-papilloma virus.

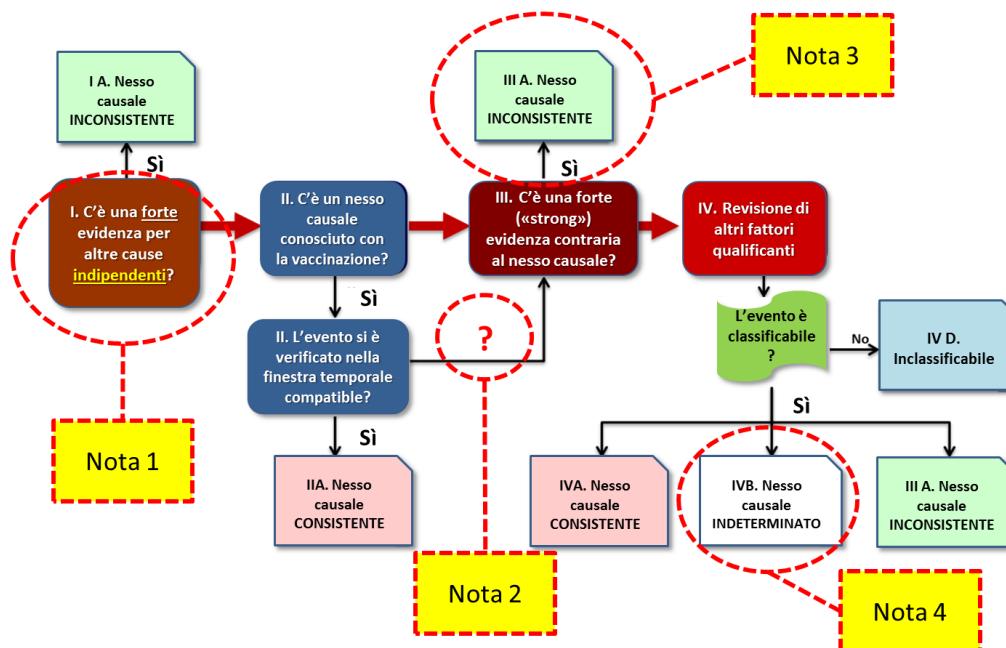
Sia le risposte infiammatorie locali che le risposte del sistema immunitario sono aumentate dagli adiuvanti di alluminio. Le preoccupazioni sulla sicurezza dell'alluminio sono emerse a seguito del riconoscimento della sua persistenza biologica, mostrando una durata inaspettatamente lunga all'interno delle cellule del sistema immunitario e nervoso. In particolare, la persistenza a lungo termine di un granuloma di alluminio, definito anche miofascite macrofagica, è caratterizzata da artromialgia cronica, affaticamento e disfunzione cognitiva. Il problema non è solo una difficoltà a curare l'infiammazione granulomatosa locale, ma gli effetti sistemici, come lo stress ossidativo sul sangue, disfunzioni cognitive, sindrome da affaticamento cronico, ritardo motorio infantile, disturbi sensoriali, perdita della vista e segni cerebellari, nonché alterazioni della circolazione cerebrale. Alcuni autori raccomandano di abolire l'uso di sali di alluminio nei vaccini a favore di adiuvanti meno coinvolti nell'attivazione di reazioni autoinfiammatorie e neurolesive.

Tra i fattori che predispongono a reazioni abnormi ai vaccini ci sono certamente le basi genetiche, che contribuiscono allo sviluppo di una malattia ma non la causano direttamente. Una tabella del testo elenca ben 24 condizioni di suscettibilità genetica che sono state associate a qualche caso di reazioni avverse ai vaccini. Le condizioni genetiche che sono state associate ad eccessive reazioni al vaccino possono essere varie, come immunodeficienza congenita, varianti ai recettori del virus e citochine, tendenze epilettiche, difetti degli inibitori della disintossicazione e degli enzimi, e così via. Le dimensioni ridotte dei gruppi, il tipo spesso aneddótico dei rapporti e la natura multifattoriale delle malattie, non consentono ancora di trarre conclusioni definitive sulla causalità per quanto riguarda le associazioni osservate tra tipi genetici, vaccino e risultati riportati. Tuttavia, il rischio vaccinale aumenta in chi ha qualche carattere di suscettibilità e persino in chi ha parenti che hanno avuto a loro volta reazioni patologiche ai vaccini.

Le linee-guida OMS

Le linee guida dell'OMS per la valutazione della causalità delle AEFI sono state pubblicate nel 2013 e aggiornate nel 2018. Un "algoritmo" sintetizza l'intero processo concettuale e metodologico in quattro fasi (Figura successiva). Data l'importanza centrale dell'algoritmo dell'OMS, per brevità e chiarezza di necessità, l'articolo si concentra su questi passaggi, con quattro note che evidenziano i principali problemi che emergono alla luce della discussione precedente sui possibili meccanismi di reazioni avverse alla vaccinazione.

Alcuni punti critici dell'algoritmo di causalità OMS



Il testo prende in esame dettagliatamente i 4 punti critici dell'algoritmo evidenziando come lo schema possa portare ad una esclusione di causalità scorretta. Per esemplificare, si discutono tre casi riportati da AIFA nei suoi recenti rapporti, relativi a bambini morti nelle ore successive la vaccinazione, in cui il vaccino era stato "scagionato" per l'esistenza di "altra causa". Si dimostra come tale conclusione sia stata criticabile alla luce delle più aggiornate conoscenze scientifiche.

Un altro argomento di discussione riguarda le richieste di risarcimento per il danno da vaccinazione. Usando l'algoritmo OMS in modo pedissequo, è probabile che molti eventi avversi, a causa di vari fattori concomitanti, finiscano per essere "indeterminati". Questa conclusione potrebbe raccogliere molti casi di danno da vaccino, ma in cui non vi è né assoluta certezza, né un'adeguata rappresentazione in letteratura. Per i ricorrenti, un nesso causale "indeterminato" equivale in pratica alla conclusione di "non correlato" ed è quindi potenzialmente una ragione di discriminazione. Quest'ultimo problema, con aspetti umani ed economici, potrebbe essere affrontato, ad esempio, considerando la possibilità di assegnare un risarcimento - forse in modo parziale - anche se l'ipotesi del danno da vaccino è solo "probabile" e in ogni caso il suo ruolo contributivo non può essere escluso.

Un'ultima serie di considerazioni riguarda l'obbligo di vaccinazione. In alcuni gruppi ad alto rischio, come i pazienti immunocompromessi e quelli con una storia di precedenti reazioni anafilattiche a un vaccino o ai suoi elementi, la sospensione selettiva di alcune immunizzazioni è già prevista. Tuttavia, finora non sono disponibili test di laboratorio di routine con sufficiente potere predittivo per rilevare un aumentato rischio di reazioni avverse a livello individuale.

In questa situazione, dovrebbe essere adottato un criterio cautelativo per tutti i casi in cui si sospetta l'esistenza di fattori di suscettibilità, come ad esempio: a) presenza di una storia patobiografica familiare, ovvero la precedente insorgenza di gravi reazioni avverse nei familiari, anche senza riuscire a fare una diagnosi molecolare, o b) variante genetica in un senso preciso, determinata da un polimorfismo specifico già noto. Sembra ragionevole che, se un bambino presenta un rischio di

reazioni avverse aumentato rispetto al resto della popolazione, per lui l'obbligo di vaccinazione dovrebbe essere "allentato" e la scelta se vaccinare (prendendo il rischio di AEFI) o non vaccinare (prendendo il rischio di malattie per cui esistono vaccini obbligatori) dovrebbe essere lasciato al medico, in accordo con i genitori.

Un corollario di questo problema indica che, al fine di migliorare la valutazione del rischio, gli studi sulle predisposizioni genetiche al danno da vaccino dovrebbero essere favoriti, anziché ostacolati: si potrebbero stabilire o implementare programmi sistematici di analisi e sviluppo di database per i polimorfismi, con test da eseguire alla nascita o al momento della prima vaccinazione. Più soggetti saranno inseriti in questi database, dopo anni di accumulo di casi e confronto di soggetti sani e danneggiati, più preciso sarà il calcolo del rischio relativo associato alle vaccinazioni. Con l'aumentare delle conoscenze di "vaccinomiche" e "avversomiche", nei prossimi anni questa stima sarà un elemento sempre più preciso nel processo decisionale. Una migliore comprensione dei fattori di rischio contribuirebbe a ridurre le incertezze delle scelte di vaccinazione, che sono spesso percepite dalla popolazione come "salti nel buio".