

# Tabiano XIX

## “Fare o non fare”

### 19-20 febbraio 2010

## Il vaccino antipneumococco

Di Rosario Cavallo

Il congresso di Tabiano ha fornito finalmente la opportunità di discutere il vaccino antipneumococcico mettendo in rilievo anche i tanti punti critici che ne hanno accompagnato il percorso. Fatta salva la straordinaria validità dello strumento vaccinazione, ogni vaccino deve essere giudicato ricordando che, se per la protezione individuale è sufficiente che un vaccino dimostri di essere sicuro ed efficace, perché diventi parte di un programma di vaccinazioni raccomandate bisogna che soddisfi tutti i requisiti di costo\opportunità; in poche parole deve dimostrare di essere, tra i buoni interventi pubblici possibili, il migliore alla luce delle risorse disponibili. Questi concetti sono bene espressi dal Piano Nazionale Vaccini (PNV) 2005-07 che ha introdotto la possibilità di inserire il vaccino nei calendari regionali. L'uso del vaccino è (giustamente) stato previsto solo per la prevenzione delle Malattie Invasive Gravi (sepsi e meningiti); Il PNV si è però lasciato invischiare nell'equivoco delle "Batteriemi occulte" (fasi cliniche che assumono rilevanza solo quando effettivamente esitano in una MIG) e ha così permesso di "giocare con i numeri". Gli unici dati ufficiali disponibili erano infatti quelli del sistema di sorveglianza delle meningiti (vedi slide4) che mostrava una incidenza troppo bassa per giustificare un intervento pubblico; si sono cercati dati più convincenti; solo che quando lo studio è stato fatto da istituzioni pubbliche (ISS in Puglia e Piemonte) le incidenze sono restate basse pur reintroducendo le batteriemi occulte; non ci si è fatto quindi scrupolo di considerare (inserendo studi di evidente scarsa qualità) dati di proprietà dell'azienda che indicavano incidenze enormemente maggiori. Le decisioni delle Regioni sono poi state prese sotto la spinta emotiva di una campagna mediatica culminata addirittura in spot televisivi prontamente censurati dall'AIFA su segnalazione di una società di consumatori. Ma una volta che il vaccino è stato introdotto, possiamo almeno sapere QUANTO funziona? Negli studi USA che considerano l'effetto solo sulle meningiti; il risultato è netto anche se con un notevole aumento dei ceppi non contenuti nel vaccino che riduce molto gli effetti positivi e preoccupa i ricercatori (slide 7). Il paragone con il sistema italiano di sorveglianza delle meningiti che chiunque può andare a controllare sul sito indicato è quindi coerente, solo che in Italia non si vede nessuna riduzione (slide8-9). Qualcuno ha detto che questo è colpa delle regioni che sono giunte in ritardo alla introduzione del Prevenar. Isoliamo allora le prime otto regioni "virtuose" (slide 10): l'effetto ancora non si vede. Il gruppo collaborativo per la vaccinazione antipneumo in Liguria ha l'enorme merito di aver introdotto il vaccino studiandone gli effetti (slide11). Vengono valutati i tassi di ospedalizzazione su tre coorti non vaccinate e tre vaccinate. I ricoveri per OMA -34%, polmoniti -15%, polm. pn. -70% (slide12). Ma perchè i dati sono in percentuale? Controllando i tassi numerici si vede che la vaccinazione di una coorte di 12.000 bambini produce un risparmio di una ventina di otiti e una decina di polmoniti; tra queste quelle pneumococciche passano da 1,9\10.000 a 0,6\10.000: è vero che si tratta del 70% di riduzione, ma resta sempre 1 caso in meno per ogni coorte vaccinata! Che fine hanno fatto sepsi e meningiti, cioè le vere MIG? Quelle sono aumentate (slide 13) ma quasi non viene detto sviando di nuovo il discorso sulle batteriemi occulte. E ALLORA? Forse finalmente una spiegazione c'è e la possiamo trovare sulle tabelle pubblicate da Epicentro che mostrano i ceppi isolati in Italia nei soggetti con meningite da pneumococco. Dati finalmente italiani, dati corposi su migliaia di casi,

dati che mostrano la reale "copertura" del Prevenar in Italia: prima dell'introduzione del vaccino solo il 49% dei ceppi isolati erano corrispondenti a ceppi vaccinali (slide18) e sono diventati 30% (25% nel 2008) dopo il vaccino per colpa della pressione selettiva che ha cambiato la ecologia del microsistema abitato dal pneumococco. Il PNV aveva preso per buona una copertura dell'80% prevedendo una riduzione di 900 MIG/anno con la vaccinazione del 90% dei bambini!! Le coperture sono un pò migliori, ma restano assolutamente insufficienti, se consideriamo la sola fascia 0-4 anni. L'industria è corsa ai ripari ed è pronto il vaccino 13valente; se giochiamo a verificare la sua copertura oggi, prima del suo utilizzo e dell'inizio della erosione specifica di efficacia che l'uso stesso induce, verifichiamo che è solo del 68%. Significa che oggi un terzo delle MIG da pneumococco è provocato da ceppi NON inclusi neanche nel vaccino 13valente e sarà possibile continuare a verificare casi di meningiti pneumo anche in bambini vaccinati, come è successo a 9 dei 52 bambini lombardi che hanno avuto meningite o sepsi pneumo negli anni 2007-2008.

Non è compito dei pediatri consigliare la non-vaccinazione dei bambini nelle regioni in cui è inserita nel calendario vaccinale; ci piacerebbe però partecipare a una discussione finalmente libera da pregiudizi, non ideologica, nel rispetto delle considerazioni personali, ma con il riferimento solo e soltanto a dati scientifici di buona qualità.

# Tabiano XIX "Fare o non fare"

## 19-20 febbraio 2010

- Il vaccino antipneumococco

# Le vaccinazioni rappresentano uno strumento irrinunciabile

- Atteggiamento scolastico:

- Ipse dixit
- Accetto il sillogismo: -  
prevenire è sempre meglio  
che curare -la vaccinazione è  
la prevenzione per  
antonomasia -non stiamo più  
neanche a parlarne
- 7-10-13 valente

- Portatore sano di scetticismo:

- Credo se tocco con mano
- Per ogni affermazione voglio  
avere dimostrazioni  
convincenti con le migliori  
evidenze disponibili
- Parliamo quindi di  
opportunità delle scelte e  
controllo dei risultati

# Piano Nazionale Vaccini 2005-07

- Protezione individuale:

- è sufficiente che un vaccino superi le prove di efficacia e sicurezza perchè ne venga autorizzato l'uso e sia messo in commercio.

- Vaccinazione raccomandata:

- Deve essere dimostrata la utilità per la intera popolazione dopo aver valutato il peso epidemiologico della malattia e la efficacia "sul campo" del vaccino. Bisogna coinvolgere tutti gli operatori.

# Le priorità

- E' giusto adottare ogni intervento di Sanità Pubblica che sia potenzialmente utile?
- Concetto di *COSTO-OPPORTUNITA'* (per ogni disponibilità di spesa bisogna scegliere l'intervento che garantisce i risultati migliori)

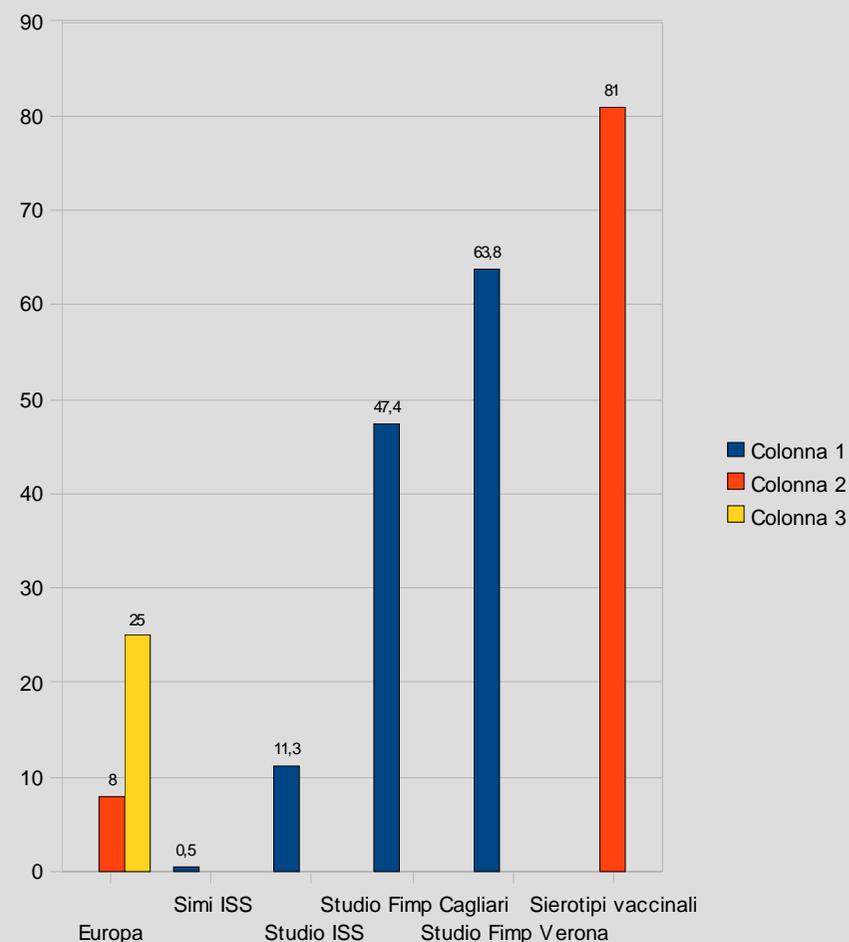
- G. Tamburlini, M&B sett. 2009

# Il caso del vaccino antipneumococcico

- Lo Pneumococco è di gran lunga il patogeno più frequentemente in causa nelle infezioni respiratorie
- A volte è responsabile di Malattie Invasive Gravi (sepsi e meningiti)
- Difficile valutare il peso sociale della malattia
- La Batteriemia occulta è una fase clinica che assume rilevanza solo quando realizza una Malattia Invasiva Grave

# I numeri del PNV 2005-2007

- Incidenza europea 8-25\100.000
- 0,5\100.000 la incidenza delle meningiti (SIMI)
- 11,3\100.000 in base a studio ISS del 2002 in Puglia e Piemonte
- Studio Fimp-Università Sassari 47,4 (62)\100.000
- Studio Fimp-Università Verona 53,9 (**63,8**)\ 100.000
- **81%** dei ceppi è contenuto nel Prevenar



# Aspettative vaccino eptavalente

- Dichiarò che la efficacia sul campo (effectiveness) è *eccellente* e richiama la esperienza USA di vaccinazione generale dei neonati: infezioni invasive in età pediatrica ridotte da 188 a 59\100.000, con calo di 32% nella età 20-39 anni e del 18% sopra 65 anni
  - Pag.34 PNV 2005-07
- Stimando una efficacia del vaccino del 90% e un ruolo eziologico dell'80% ai ceppi vaccinali, il PNV stima che una copertura del 90% dei bambini <2 anni potrebbe prevenire a regime circa 900 casi di malattia invasiva (??!!).
  - Pag.36 PNV 2005-2007
- Bontà sua il PNV aggiunge che, avendo un costo *inusuale*, non sono disponibili attendibili stime di costo\beneficio e che le decisioni devono essere prese in base a valutazioni locali.....bla bla bla

# Entrano in ballo i media e le associazioni

15/10/2006  
IL MATTINO

LA SANITÀ, IL CASO

**Sorrento, bambino ucciso dalla meningite È polemica sui vaccini**

**QN**

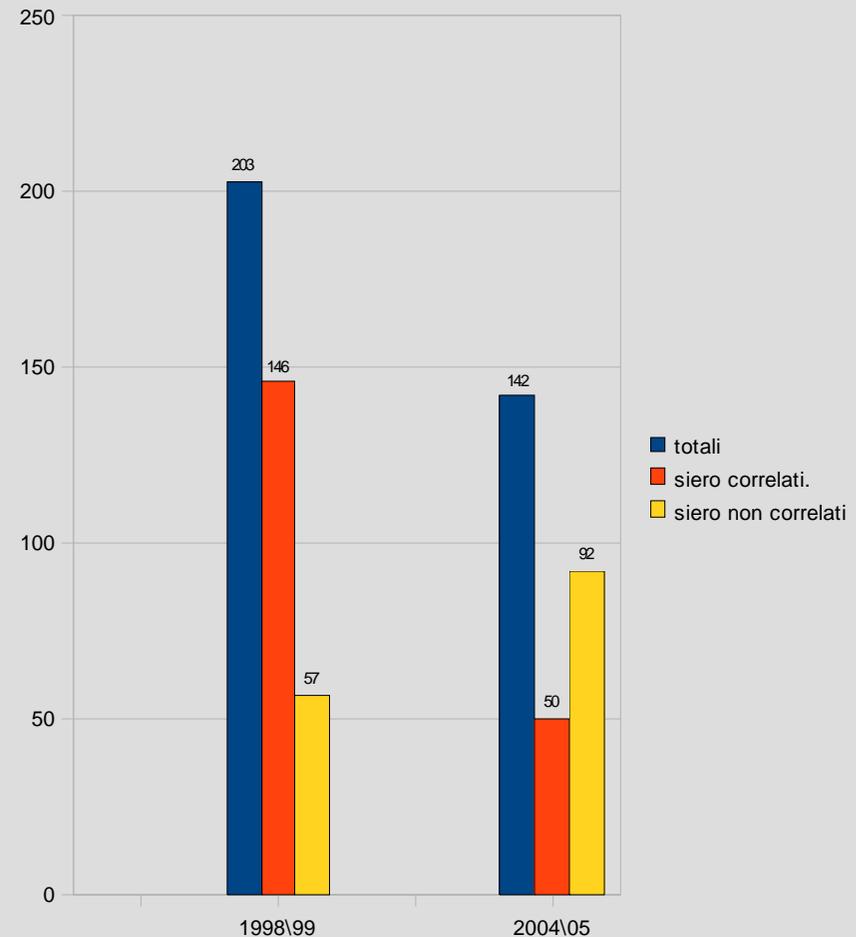
IL GIORNO il Resto del Carlino LA NAZIONE

## ● **MENINGITE** Tre morti in due giorni

ROMA — Allarme meningite: in due giorni sono morte tre persone, un 28enne di Bologna, un bambino di 3 anni di Roma e un ragazzino di 14 anni di Brescia. Tutte le vittime hanno accusato i primi sintomi qualche giorno fa e sono decedute nel giro di poche ore dopo il ricovero in ospedale. Il **Moige** (Movimento genitori) chiede la vaccinazione obbligatoria.

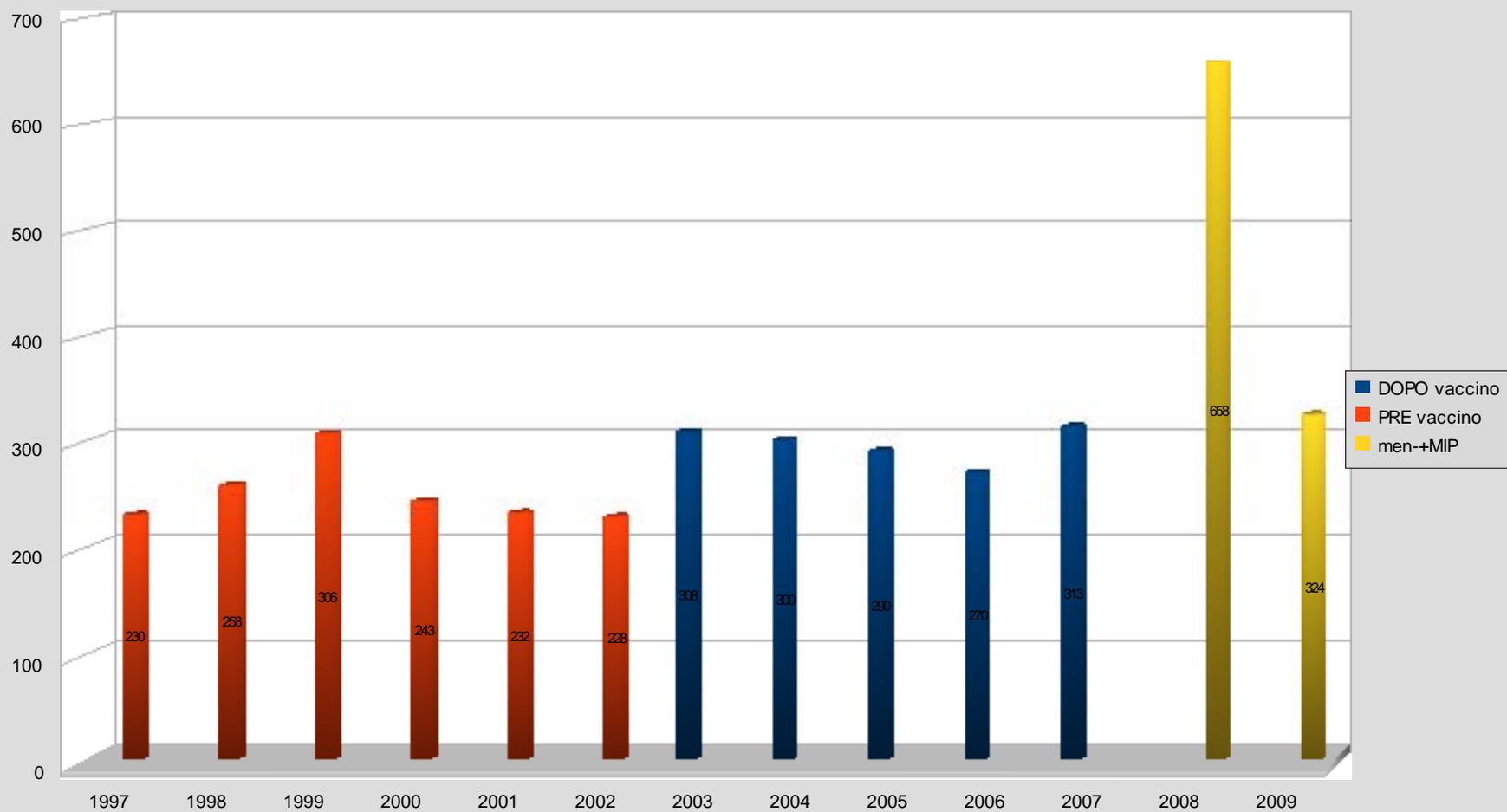
# Gli effetti in USA sulle meningiti

- **NEJM** 2009;360:44-56: Effect of Pn. conjugate vacc. on Pn. Meningitis (Heater E. Hsu)
- popolaz. 18 milioni
- Vaccinati 86% <3a.
- Da 1,13 a 0,79\100.000 - **30%**
- Sierotipi correlati **-67%**
- Sierotipi non corr. **+60%**

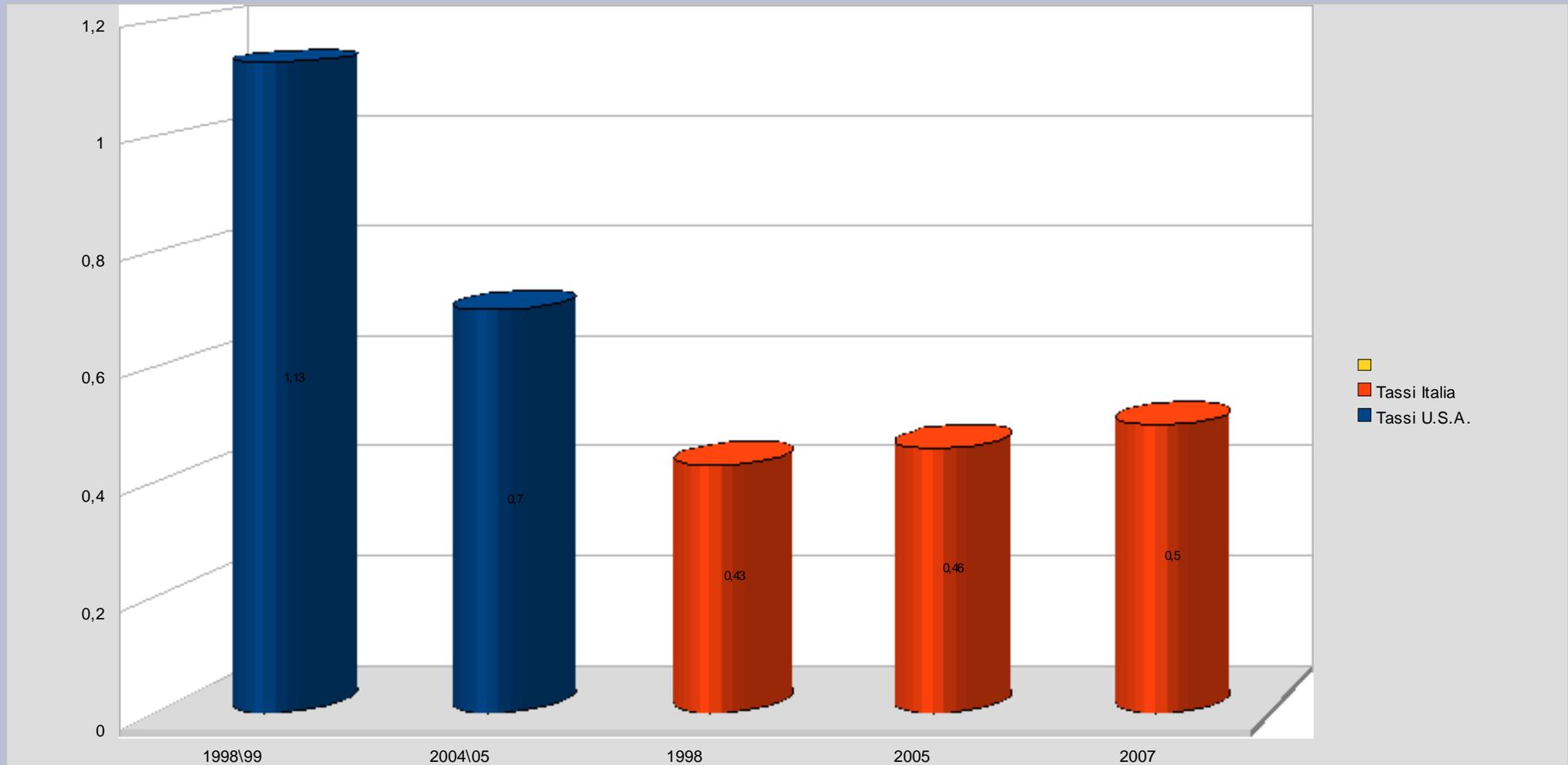


# Effetto del Prevenar sulle meningiti in Italia

[www.simi.iss.it/dati.htm](http://www.simi.iss.it/dati.htm)

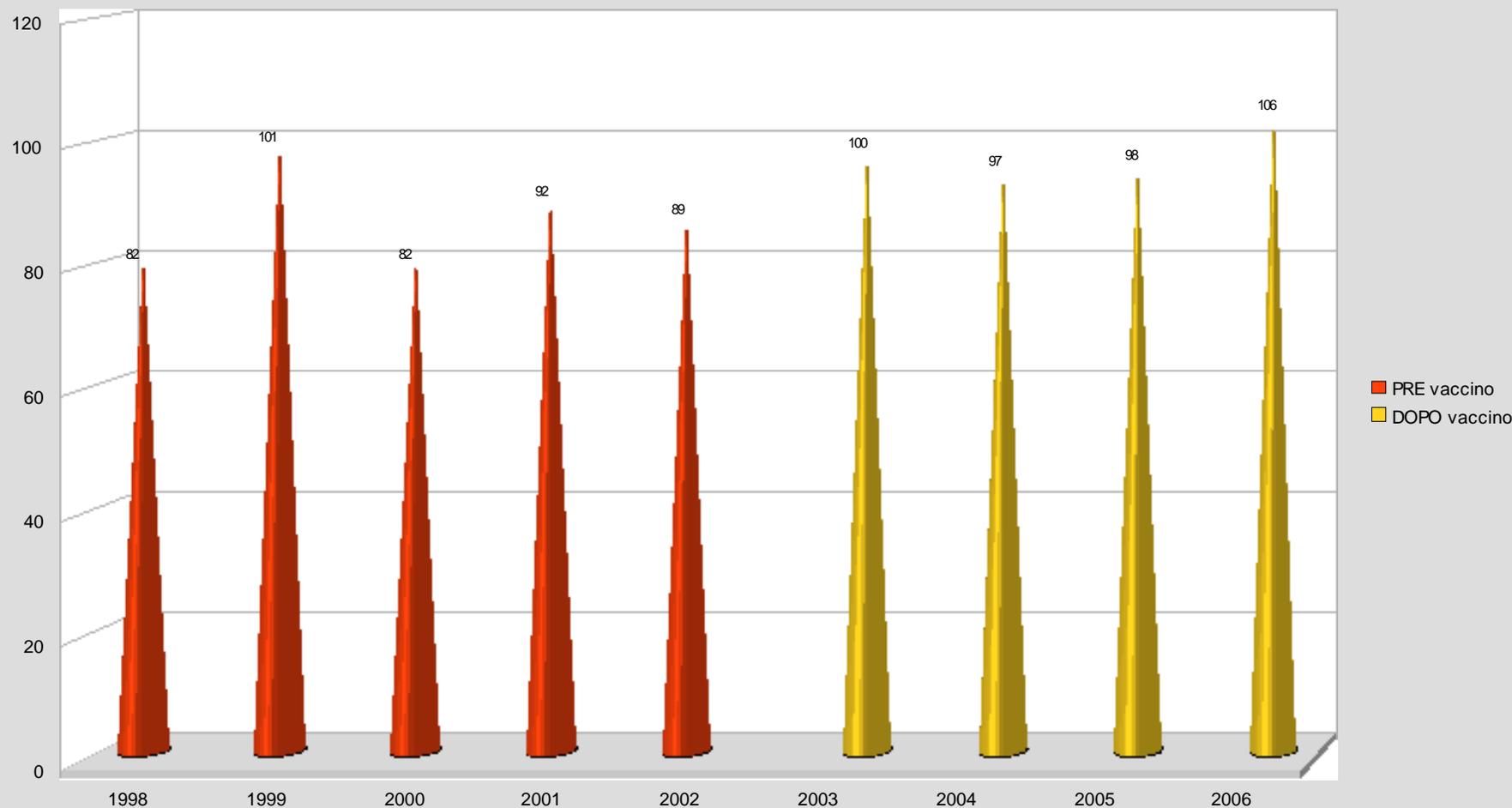


# Tassi incidenza e loro variazione (in USA e in Italia)



# Isoliamo l'effetto nelle 8 regioni più "virtuose"

(Basilicata, Calabria, E.R., Liguria, Puglia, Sicilia, Valle d'A., Veneto)

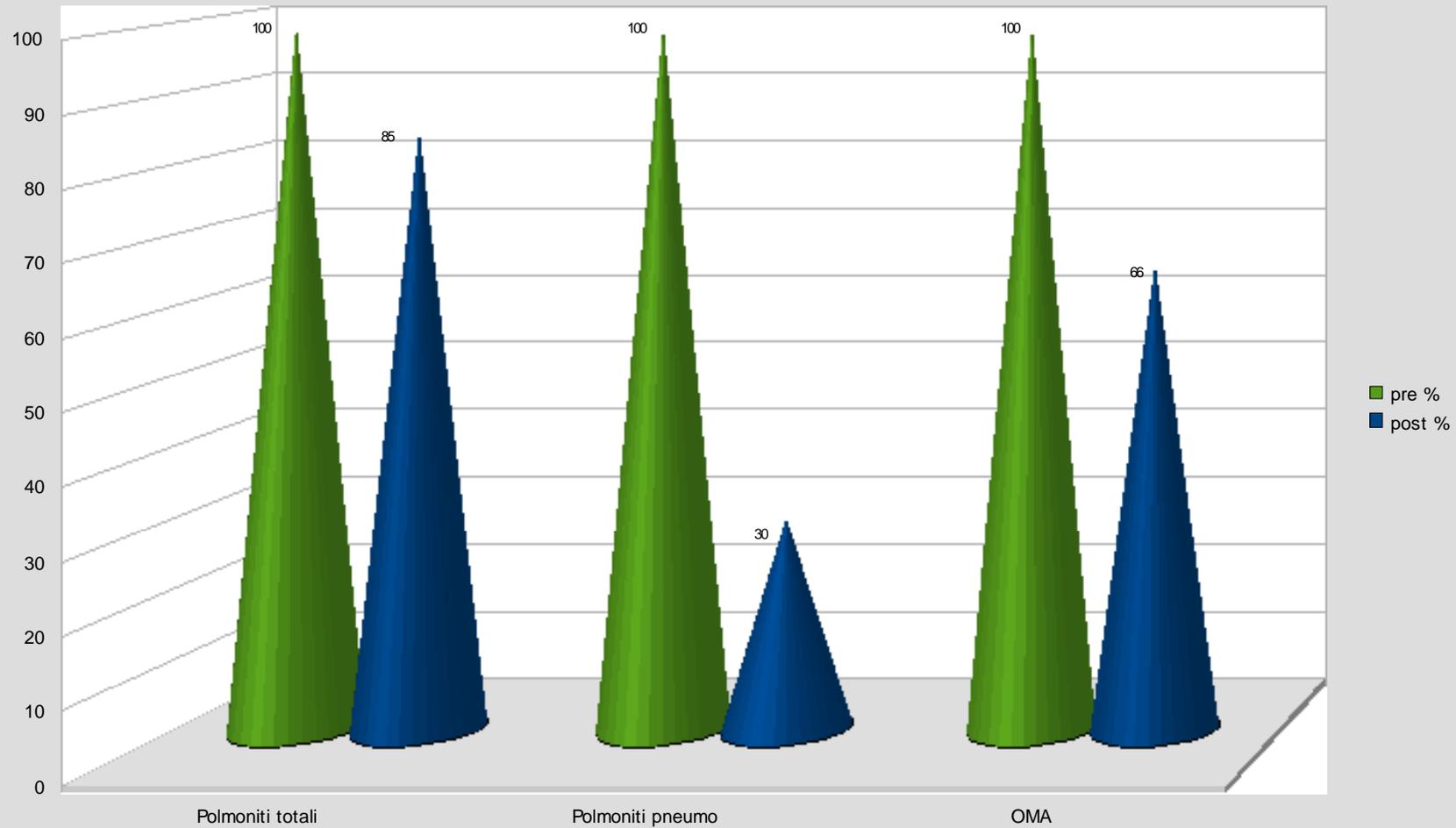


# Effetto Prevenar in Liguria

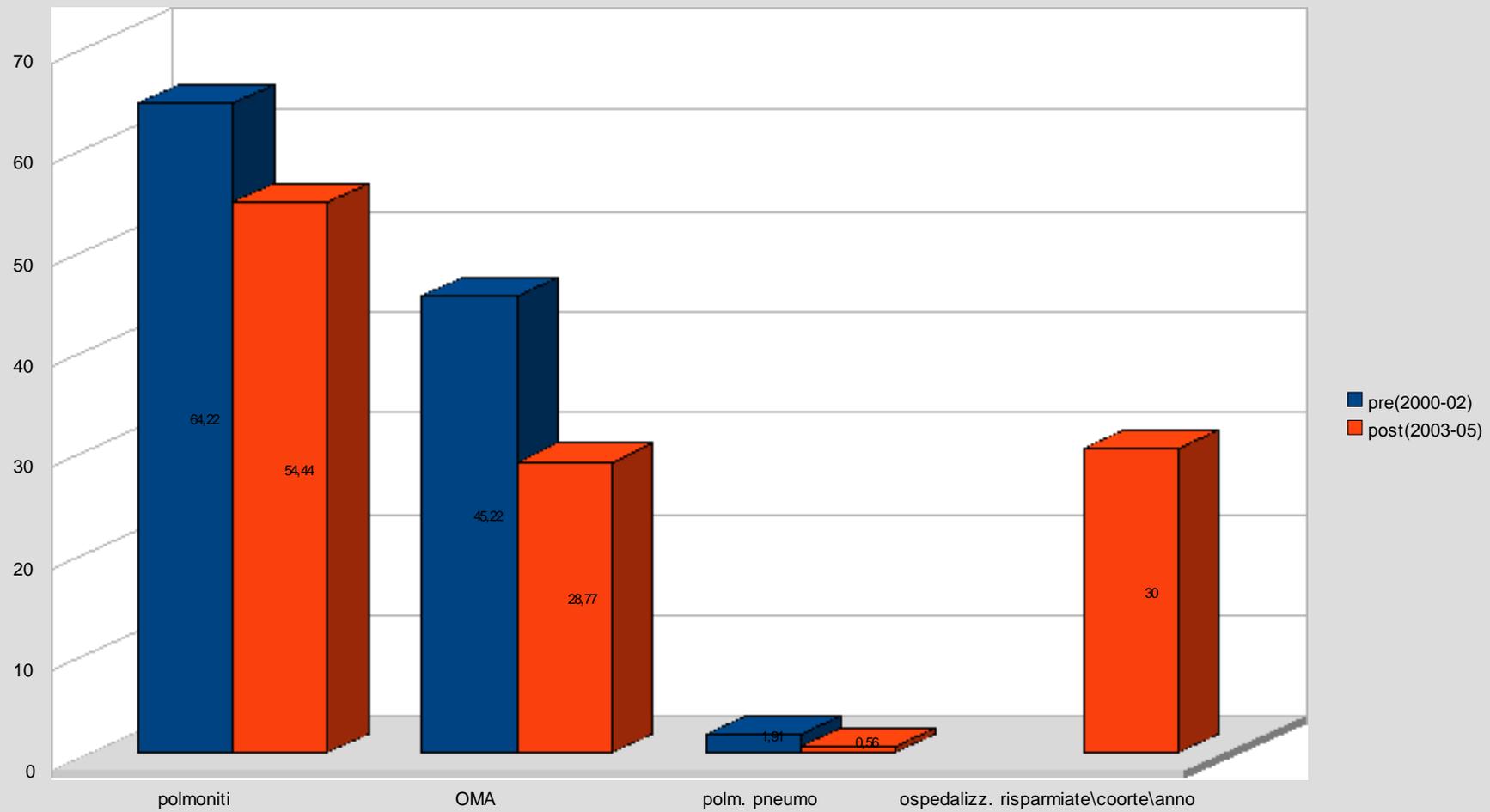
Universal childhood immunisation against Str. Pn.: the five-years experience of Liguria (collaborative group, Vaccine 2009)

- 70.000 bambini 0-24 mesi: 34.000 (coorti 2000-2002), 35.500 (coorti 2003-05)
- 2003: 42,8%
- 2004: 83,3%
- 2007: 93,4%
- (USA: la vaccinazione dell' 86% dei bambini <3anni= -64% di meningiti)

# I dati sono presentati in percentuale



# Tassi di incidenza



# ...e sepsi e meningiti?

- Hospitalisation for meningitis and septicaemia remained stable after the introduction of the immunisation programme....Taking into account that occult bacteraemia is one of the most common clinical pictures of invasive pn. diseases but that it is frequently managed in the outpatient setting....the small number of hospitalisation due to invasive diseases reported in our study could have limited the significance of the evaluation

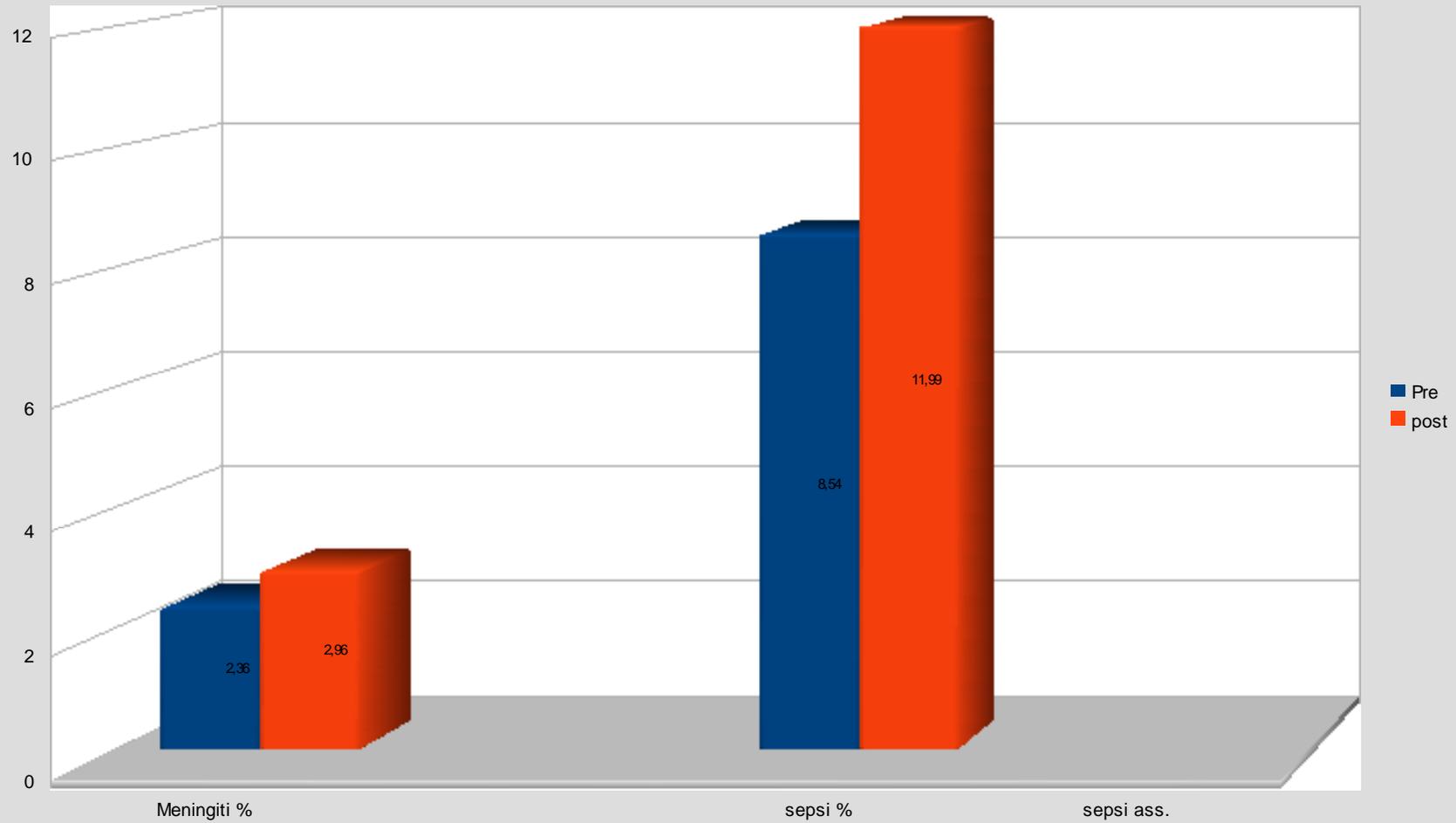
- **In realtà...**

- ...le meningiti passano da un tasso  $2,36 \times 10.000$  a  $2,96 \times 10.000$ , le sepsi da  $8,54 \times 10.000$  a  $11,99 \times 10.000$ ;

- Meningiti **+25%**

- Sepsi **+40%**

# Effetto in Liguria

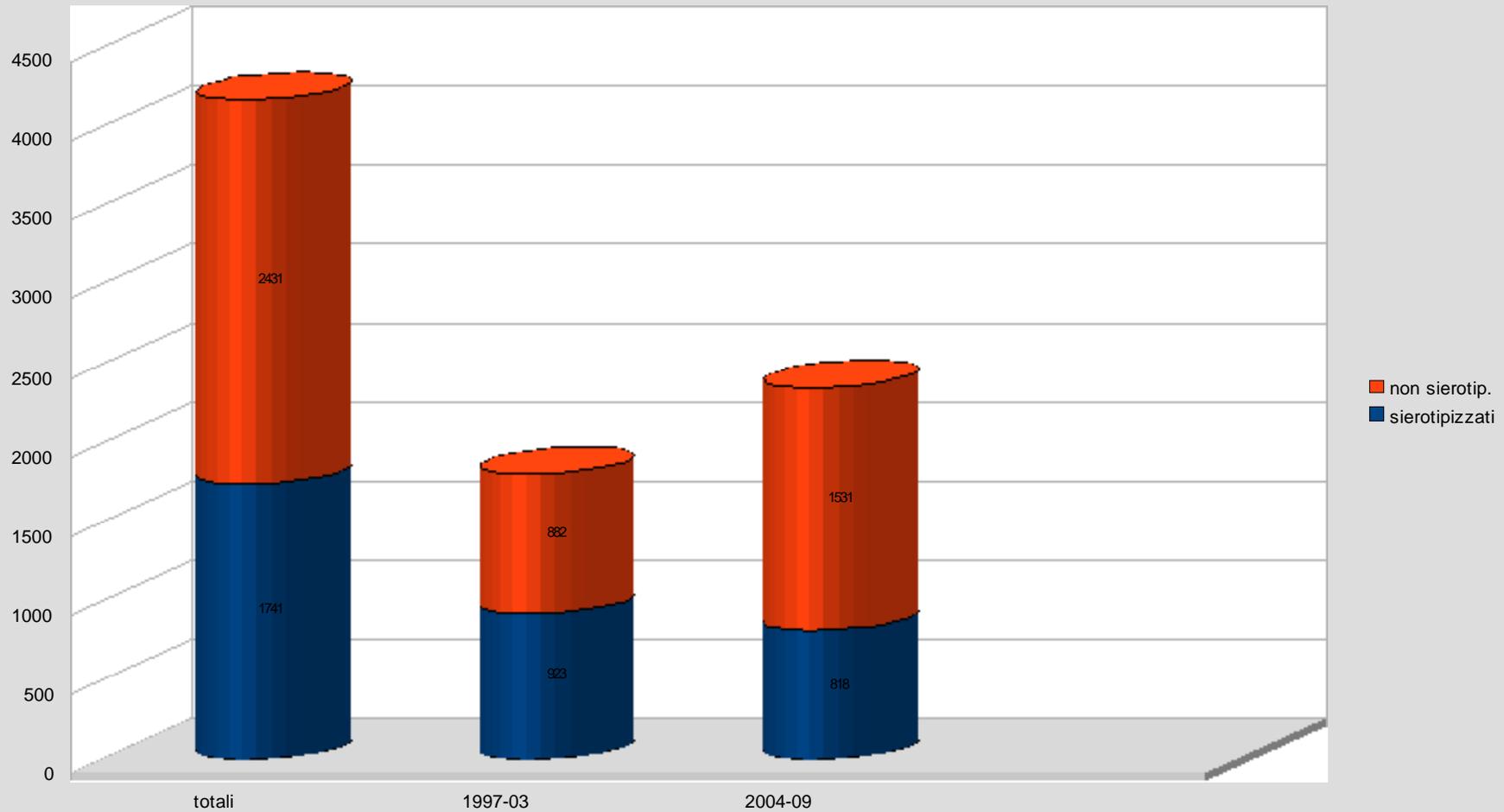


# Ricordate le affermazioni del PNV sui sierotipi?

- Il PNV 2005-07 parlava di 81% di copertura da parte del Prevenar
- Recentemente Epicentro ha pubblicato i dati relativi alla sorveglianza ISS  
<http://www.epicentro.iss.it/temi/infettive/SierotipiVirali.asp>.
- Sembra che anche questa affermazione abbia poco fondamento:
- Dal 1997 al 2009 sono state registrate 4154 malattie invasive
- Ne sono state sierotipizzate 1741, cioè il 42% degli eventi complessivi
- Si passa dal 51% dell' era pre-vaccino al 35% successivo

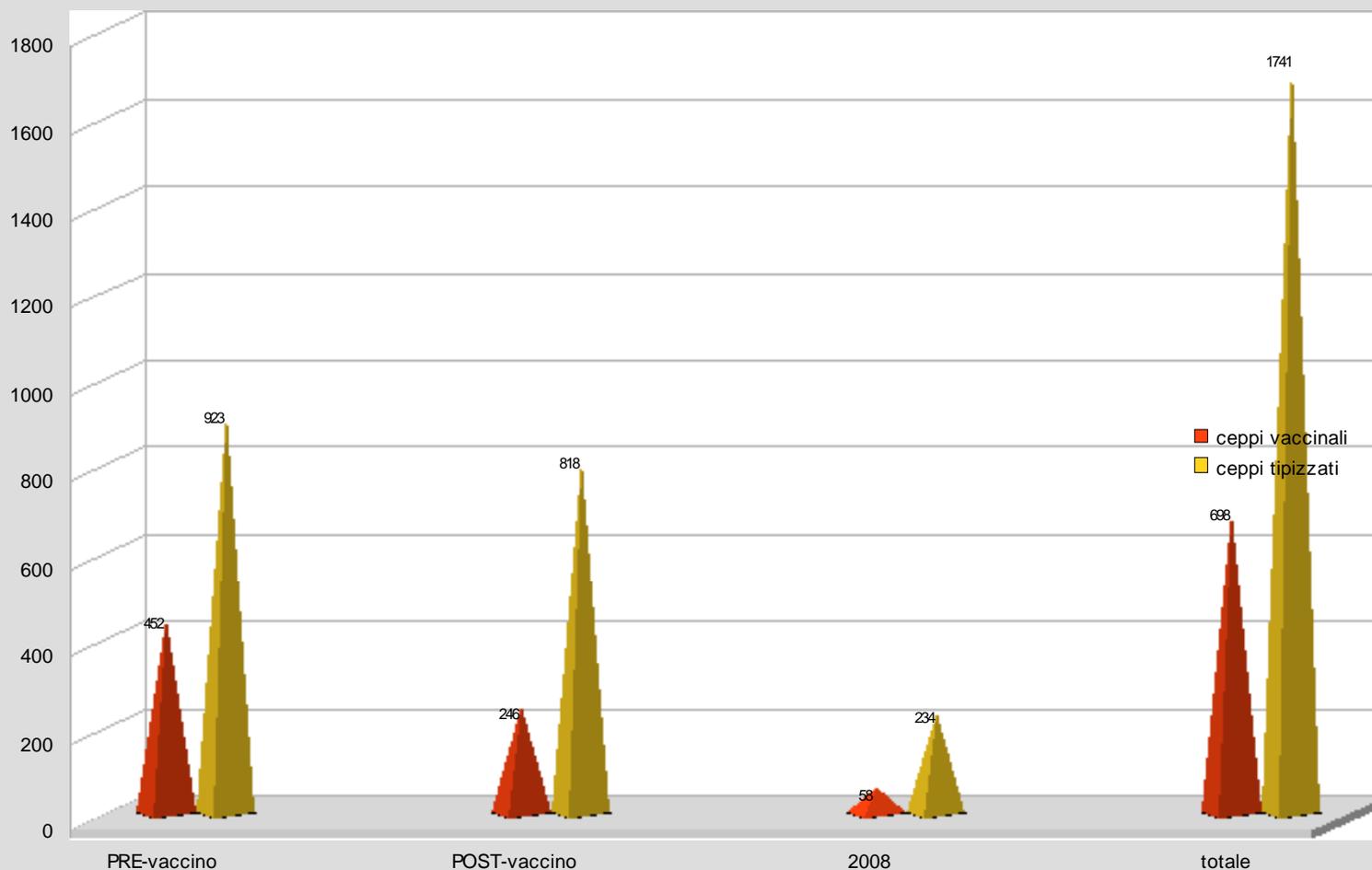
percentuale di eventi in cui si è avuta la tipizzazione

42%    51%    35%



# Ma quale è la copertura reale del Prevenar?

49%    30%    25%    40%

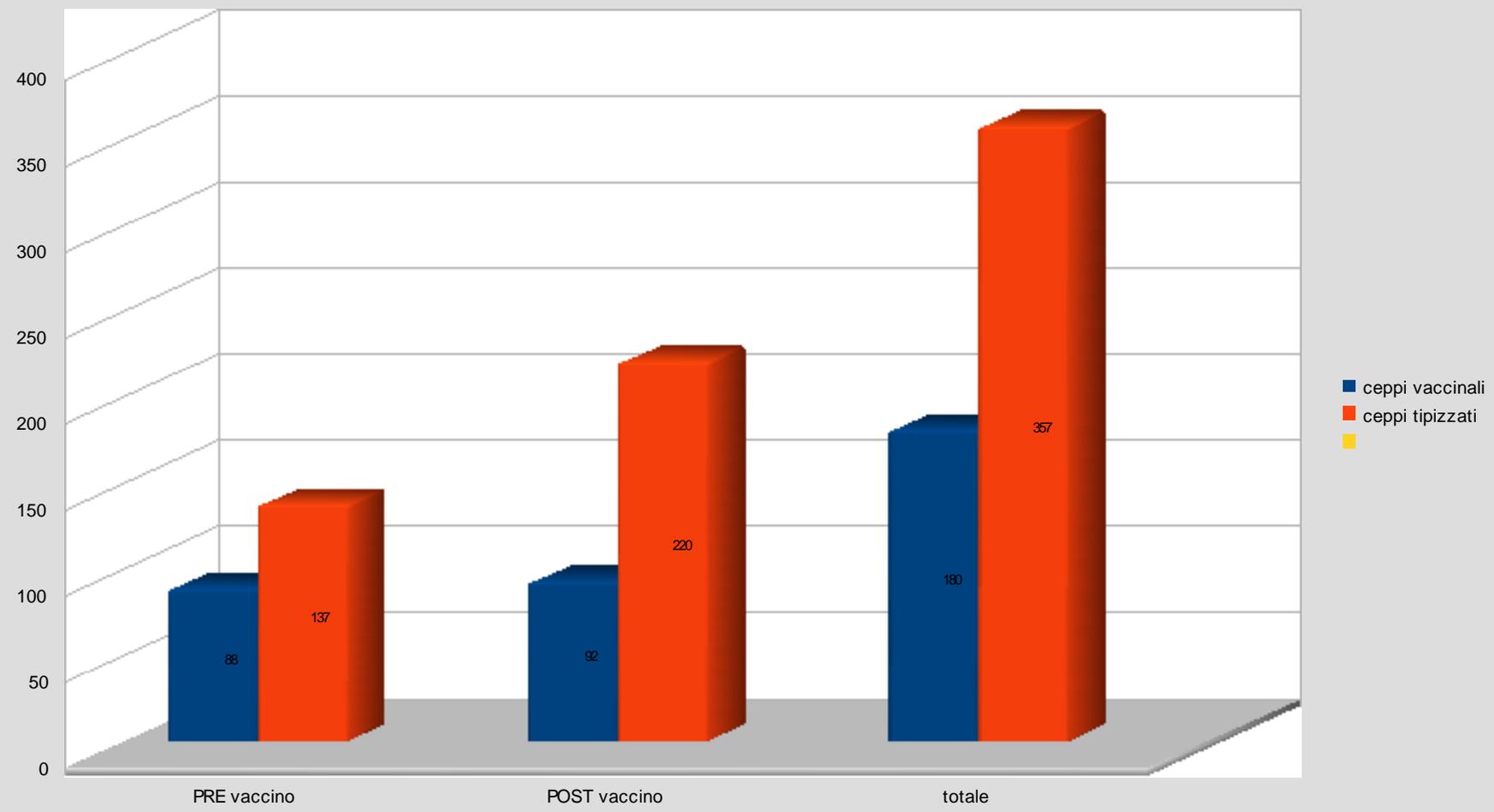


# Copertura Prevenar 0-4 anni:

64%

42%

50%



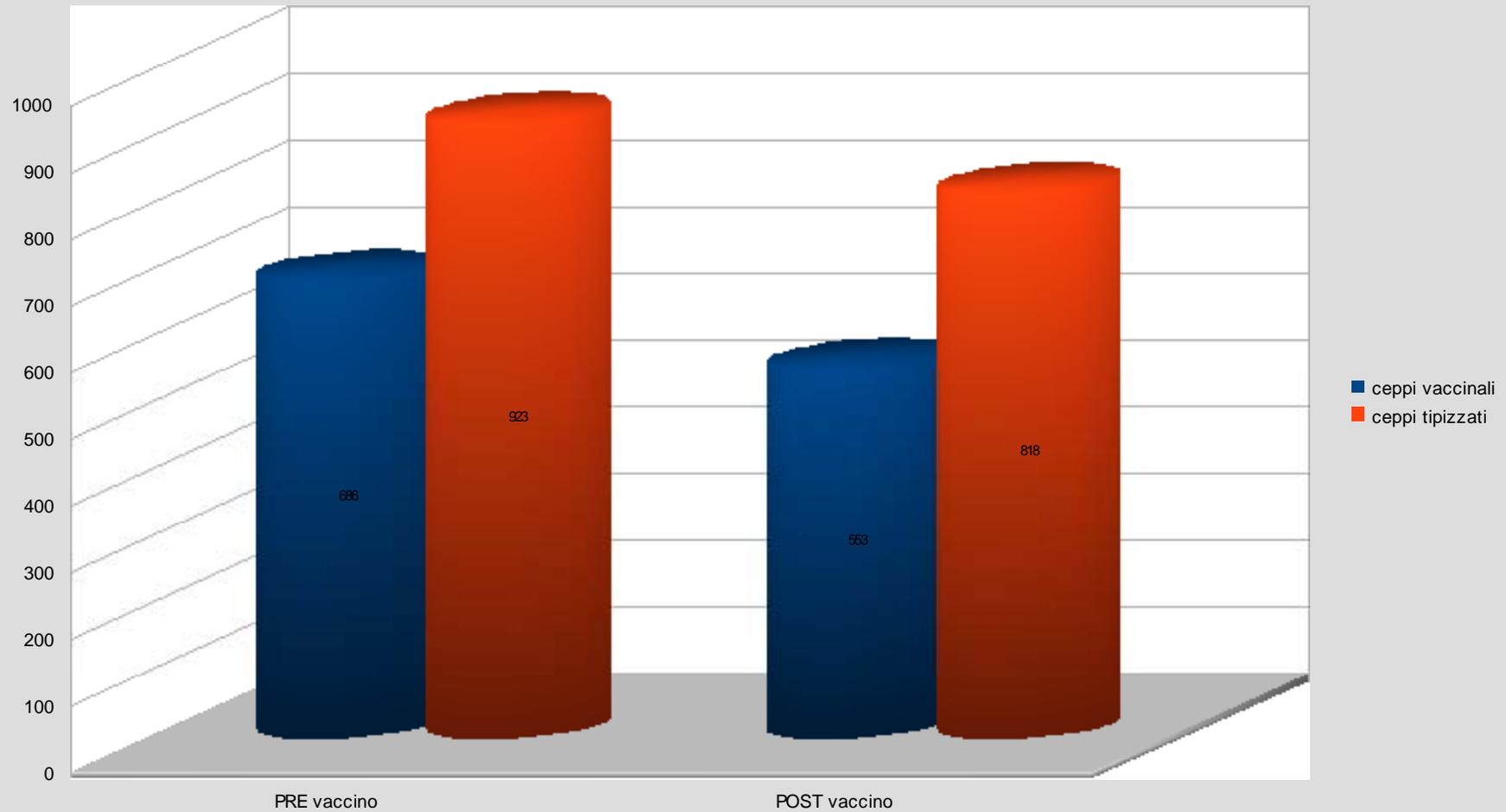
# Anche in Europa ora è disponibile il Prevenar 13-valente

- Ovviamente anche l'industria si è accorta del problema e cerca di correre ai ripari
- Il problema fondamentale è stato individuato nel ceppo 19A, ceppo che è spesso anche antibiotico resistente e che si è effettivamente molto diffuso rendendosi responsabile di molte pleuro-polmoniti complicate.
- Se si sarà coerenti con il principio iper-protezionista che ha finora guidato le scelte in questo campo verrà offerto il nuovo vaccino anche ai milioni di bambini già vaccinati con Prevenar?

# Copertura 13-valente:

74%

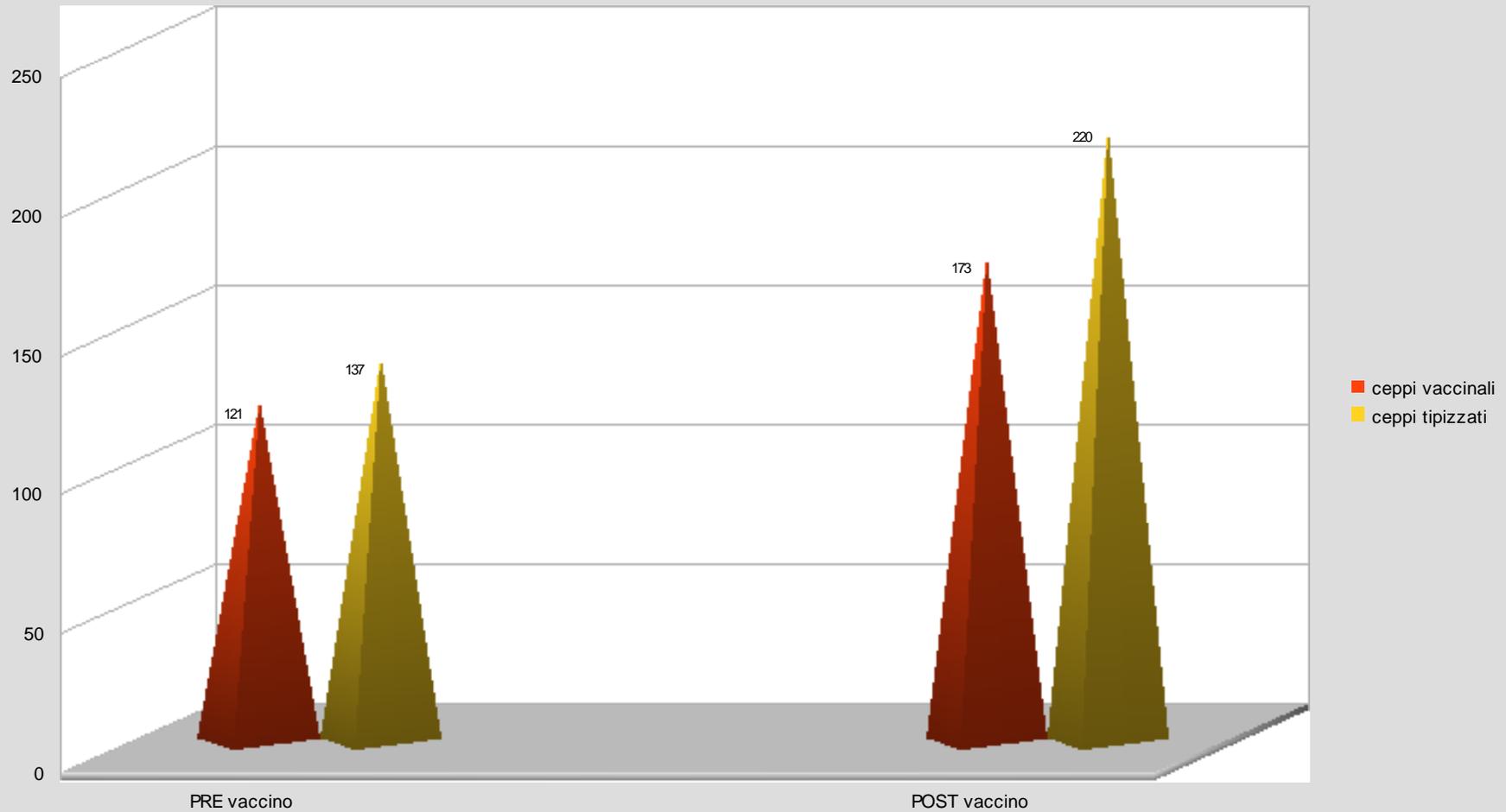
68%



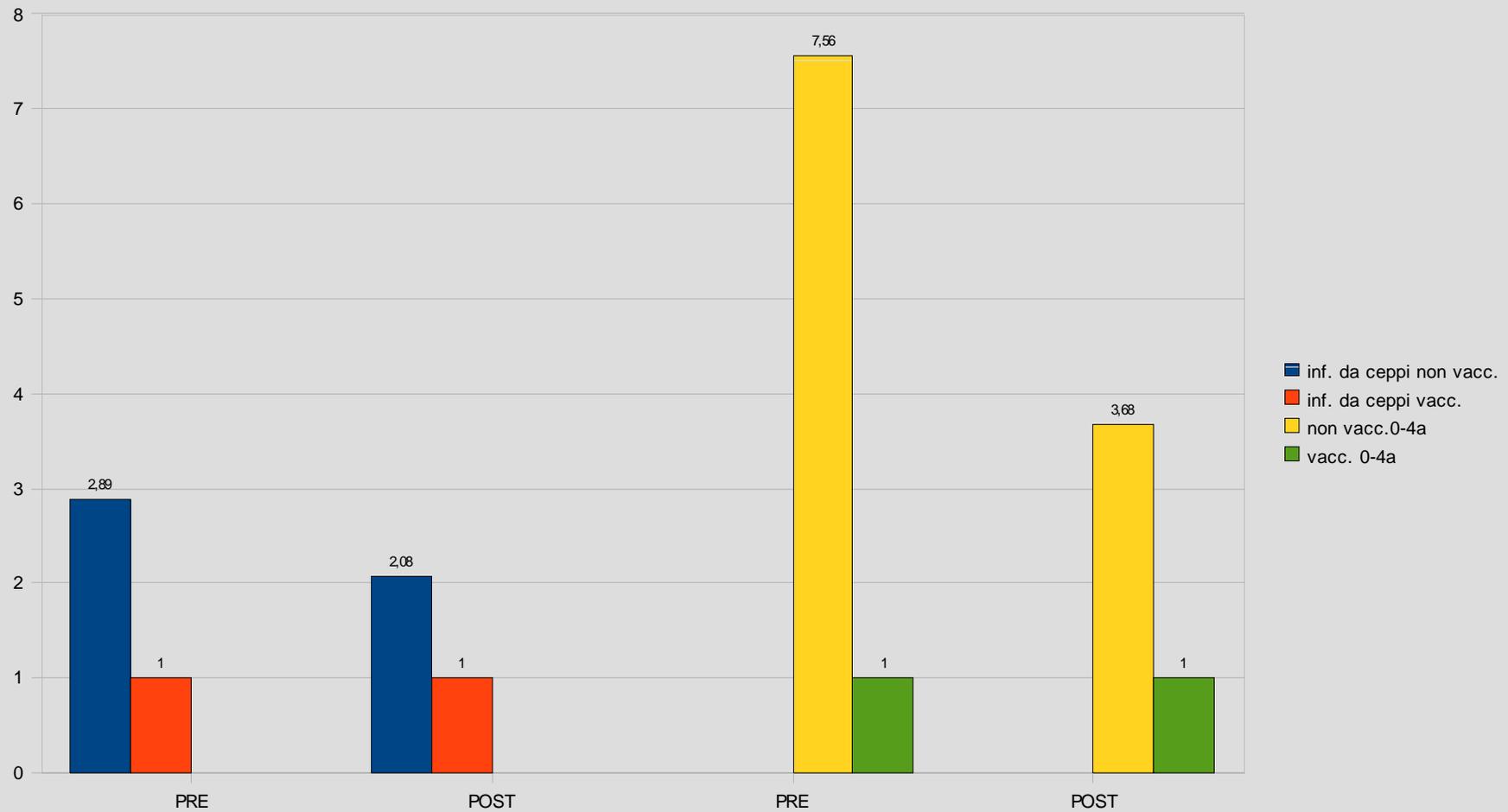
# Copertura 13 valente 0-4 anni:

88%

78%



# Rapporto ceppi vaccinali \ ceppi non vaccinali



# Perchè è successo il fenomeno Prevenar?

- Le politiche vaccinali devono cercare di produrre il miglior risultato possibile per la salute pubblica attraverso misure prese in base a riflessioni scientifiche fondate su evidenze chiare di ottima qualità orientate a problemi concreti di salute pubblica.
- Così NON è stato per il vaccino antipneumococcico; perciò NON è un caso che il segno lasciato dal vaccino sia stato finora molto esile.
- L' azienda ha fatto il suo lavoro proponendo il proprio prodotto nella migliore luce possibile; le aziende devono rispettare solo i limiti imposti dalla legge. Il fatto che l' AIFA abbia dovuto più volte intervenire per censurare certi interventi di marketing "spinto" testimonia però una certa tendenza a travalicare questi limiti.
- I media e le associazioni si sono mostrati troppo poco critici rispetto al teorema della sacralità delle vaccinazioni "a prescindere". In questo modo si sono "appiattiti" sulle posizioni della azienda cavalcando un troppo facile populismo.

# Perchè è successo il fenomeno Prevenar?

- Molti esperti pronti (come è giusto che sia) a tirare in ballo la EBM in merito a qualunque valutazione, hanno invece contribuito a dare credito a lavori inconsistenti, prodotti dall'industria e di proprietà dell'industria, i cui dati non sono stati messi a disposizione della comunità scientifica.
- Certe società scientifiche hanno assunto posizioni "ideologiche" (nel senso che viene considerata in ogni caso positiva qualunque scelta di tipo vaccinale) giungendo a partecipare agli spot pubblicitari promossi dall'azienda produttrice e censurati dall'AIFA.
- Tutto il mondo pediatrico italiano si è dimostrato poco reattivo davanti al problema (scientifico prima che etico) del credito dato a lavori di cattiva qualità scientifica.

# Conclusioni

- Le vaccinazioni sono uno strumento di straordinaria validità e attualità, ma non sono tutte uguali e ciascuna deve essere valutata criticamente in base a tutta una serie di parametri: sicurezza, efficacia rispetto ad outcome forti, costo-opportunità rispetto ai bisogni reali della popolazione.
- La vaccinazione antipneumococcica si è discostata da queste linee guida: per il peso inusuale che hanno avuto considerazioni di tipo populistico; per la indeterminatezza degli obiettivi proposti; per la incertezza dei dati scientifici; per la frammentazione delle scelte; per la inopportuna confusione di ruoli; per i limiti intrinseci alla formulazione del vaccino stesso.
- L'auspicio è che il problema possa essere rivalutato da chi di dovere ma con un approccio più sereno, meno conformista e finalmente dialettico, cioè dando ascolto anche alle opinioni diverse.