



## Vaccino per l'epatite B e rischio di demielinizzazione

**Data** 04 luglio 2009  
**Categoria** infettivologia

La vaccinazione contro l'epatite B non aumenta in generale il rischio di demielinizzazione infiammatoria del SNC nell'infanzia. Dati più incerti tuttavia sono stati evidenziati sull'associazione della specialità Engerix B e l'insorgenza di sclerosi multipla.

Le prime segnalazioni che hanno descritto un'associazione tra esposizione al vaccino ricombinante contro l'epatite B e sviluppo di patologie infiammatorie demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC) non erano riferite solamente alla sclerosi multipla, ma anche a sindromi clinicamente isolate come encefalomielite acuta disseminata o mielite trasversa. Queste ultime patologie sono considerate conseguenti all'esposizione acuta al virus o all'antigene del vaccino con maggiore probabilità rispetto alla sclerosi multipla. Tuttavia, la maggior parte degli studi epidemiologici è stata condotta in pazienti adulti e ha valutato l'associazione fra il vaccino contro l'epatite B e un aumento della frequenza di sclerosi multipla confermata.

L'obiettivo di questo studio, caso-controllo basato sulla popolazione, era quello di valutare se l'esposizione al vaccino contro l'epatite B nell'infanzia aumentasse il rischio di un primo episodio di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC. Lo studio fa parte di un programma di ricerca finalizzato alla valutazione di fattori di rischio ambientali per lo sviluppo di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC. Uno studio precedente (Mikaeloff Y et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 1176-82) aveva valutato il rischio di insorgenza di sclerosi multipla nell'infanzia e non aveva evidenziato un'associazione con l'esposizione al vaccino per l'epatite B.

I casi descritti in questo studio sono stati selezionati tra i pazienti arruolati nella coorte neuropediatrica 'KIDSEP' in Francia. La popolazione finale comprendeva pazienti nati in Francia che avevano manifestato un primo episodio di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC tra il 1° Gennaio 1994 e il 31 Dicembre 2003 prima di compiere 16 anni. La definizione dei casi includeva episodi singoli in assenza di recidive durante il follow-up, ma anche pazienti con recidive durante le quali hanno ricevuto la diagnosi di sclerosi multipla. I controlli (12 per ciascun caso) sono stati selezionati random nella popolazione generale francese in base all'età (+/- 6 mesi rispetto al caso di riferimento), al sesso e alla area geografica di residenza. Ad ogni controllo è stata assegnata una "data indice" (data di insorgenza dei sintomi del primo episodio di demielinizzazione infiammatoria acuta del caso di riferimento) per valutare una possibile correlazione temporale con le vaccinazioni precedenti. Casi e controlli hanno ricevuto una lettera che richiedeva la compilazione di un questionario. Tra i documenti richiesti era compreso un certificato relativo a tutte le vaccinazioni (in particolare quella contro l'epatite B) e informazioni sulla storia familiare di patologie autoimmuni e sull'abitudine al fumo nell'ambiente domestico da parte dei genitori prima della data indice.

Sono stati calcolati gli odds ratio (OR) dei primi episodi di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC associata alla vaccinazione contro l'epatite B effettuata nei 3 anni precedenti la data indice, utilizzando una regressione logistica condizionale per i dati "matched" caso-controllo. I soggetti non esposti al vaccino per l'epatite B fra la data di nascita e la data indice, sono stati utilizzati come gruppo di riferimento. L'analisi è stata estesa per un periodo di esposizione >3 anni dalla data indice. Analisi di sottogruppi hanno confrontato gli OR relativi ai soli casi di sclerosi multipla confermata e quelli relativi alle specifiche specialità di vaccino somministrate.

I casi inizialmente selezionati erano 403 dei quali 349 (86,6%) hanno accettato di partecipare allo studio, fornendo una copia del loro certificato di vaccinazione. Per i 349 casi (156 maschi, età media  $9.3 \pm 4.6$  anni) la diagnosi confermata di patologia era distribuita come segue: 1) demielinizzazione infiammatoria acuta: episodi singoli senza ricaduta per 198 casi inclusa l'encefalomielite acuta disseminata (n=79; 39,9%), neurite ottica isolata (n=19; 9,6%), mielite trasversa isolata (n=18; 9,1%), disfunzione del tronco encefalico (n=8; 4,0%) e altri episodi (n=74; 37,4%); 2) sclerosi multipla: 151 casi di patologia confermata da almeno un secondo episodio, oltre a quello iniziale, inclusi 90 casi classificati a maggiore severità iniziale. Sono stati identificati 4.172 controlli, accoppiati ai casi per età, sesso e provenienza geografica. Solo per 2941 controlli (maschi, 1349; età media:  $9.0 \pm 4.5$ ) è stato possibile ottenere informazioni sulle vaccinazioni.

L'incidenza delle vaccinazioni contro l'epatite B nei tre anni precedenti alla data indice era il 24,4% tra i 349 casi e il 27,3% tra i 2941 controlli.

La vaccinazione contro l'epatite B entro questo periodo non è stata associata ad un incremento dell'incidenza di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC (OR 0.74; CI 95% 0.54–1.02).

Quando nell'analisi è stato valutato un periodo di esposizione al vaccino per l'epatite B >3 anni dalla data indice, è stato evidenziato un aumento non significativo del trend per lo sviluppo di eventi di demielinizzazione infiammatoria acuta del SNC, essenzialmente con la specialità Engerix® B (OR 1.50; 0.92–2.45). L'OR è risultato significativamente superiore per questa specialità nei casi rispetto ai controlli quando l'analisi è stata ristretta a pazienti con sclerosi multipla confermata (OR 2.40; 1.16–4.94). GenHevec B\*, l'altra specialità valutata, è stata associata ad un OR di 1.36 (0.69–2.70) per i pazienti con demielinizzazione infiammatoria e di 1.21 (0.43–3.44) in quelli con sclerosi multipla



confermata.

La vaccinazione contro l'epatite B non aumenta in generale il rischio di demielinizzazione infiammatoria del SNC nell'infanzia. Tuttavia in questo studio la specialità Engerix® B sembra aumentare il rischio a lungo termine, in particolare in soggetti con sclerosi multipla confermata. È importante sottolineare che i risultati significativi osservati per l'Engerix® B sono stati ottenuti in un'analisi per sottogruppi e pertanto sono soggetti a una falsa significatività, generata da confronti multipli.

*\*Non in commercio in Italia.*

### **Commento**

Il National Advisory Board of Pharmacovigilance francese ha esaminato i risultati dello studio caso-controllo su riportato per valutare il rischio di insorgenza di un primo evento demielinizante centrale nei bambini associato alla vaccinazione per l'epatite B e in particolare con la specialità Engerix® B durante un incontro tenutosi in data 30/08/2008.

Il gruppo di epidemiologi dell'Agenzia francese che ha analizzato lo studio, evidenziandone diversi punti critici e limiti nell'analisi per sottogruppi, ha concluso che i risultati suggeriscono associazioni spurie piuttosto che differenze reali e che il profilo beneficio/rischio dei vaccini per l'epatite B, e in particolare per Engerix® B, non è rimesso in discussione dai risultati di questo studio e pertanto rimane invariato.

Le conclusioni della commissione, emerse al termine dell'incontro, sono state sintetizzate in una nota emanata dall'Agenzia francese Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

**Dottorssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori**

### **Riferimentibibliografici**

Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. Neurology 2008,. Afssaps, <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/cp-hepatites-102008-eng.htm>

Vaccinazione contro il virus dell'epatite B. Sintesi dei lavori della Commissione Nazionale di farmacovigilanza Francese. AIFA, [www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE\\_FARMACO/registrazione\\_farmaco076.html](http://www.agenziafarmaco.it/REGISTRAZIONE_FARMACO/registrazione_farmaco076.html)

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info\_farmaci.php/[/url]