

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini in Italia
2009-2010



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2009-2010

A cura di:

Carmela Santuccio
Francesco Trotta
Loriana Tartaglia
Danilo Morlino
(AIFA - Ufficio di Farmacovigilanza)

Roberto Da Cas
Stefania Spila Alegiani
Roberto Raschetti
Francesca Menniti-Ippolito
Stefania Salmaso
(ISS - CNESPS)

L'analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse è lo strumento più veloce per il monitoraggio continuo e quotidiano della sicurezza di farmaci e vaccini. Proprio attraverso la segnalazione, molto spesso, vengono messe in evidenza problematiche specifiche di sicurezza che necessitano di essere approfondite attraverso la conduzione di studi formali.

Il volume prende in esame la classe dei vaccini, sui quali è posta da sempre particolare attenzione poiché somministrati prevalentemente a persone sane in età pediatrica; inoltre, è noto come nel caso dei vaccini un'informazione puntuale, corretta e trasparente sia fondamentale per la riuscita delle campagne vaccinali, a tutela di tutta la comunità potenzialmente esposta alle malattie che si intendono prevenire.

Nel testo sono ripercorse le attività di routine per la sorveglianza sui vaccini, quali ad esempio la valutazione delle segnalazioni spontanee o l'analisi dei segnali, ma anche le attività che, soprattutto negli ultimi anni, sono state avviate come sorveglianza attiva attraverso la promozione di studi osservazionali su specifici problemi di sicurezza. Inoltre, sono stati riportati singoli approfondimenti sulle diverse vaccinazioni pediatriche, sulla vaccinazione antinfluenzale (stagionale e pandemica) e sulle vaccinazioni dei soggetti adulti.

La stesura di questo rapporto ha evidenziato le peculiarità e le fragilità del sistema di sorveglianza sulle vaccinazioni che derivano dalla complessità del sistema stesso e che sono dettate dalla necessità del coinvolgimento di numerosi attori con ruoli diversi e competenze multidisciplinari; si pensi ad esempio ai servizi di prevenzione e di sanità pubblica, ai servizi regionali di programmazione, ai servizi per la rilevazione delle coperture vaccinali o a quelli per l'implementazione delle anagrafi vaccinali.

Questo rapporto ha l'obiettivo di fornire l'informazione di ritorno ai segnalatori, quasi sempre operatori del Servizio Sanitario Nazionale, che rappresentano gli elementi portanti con i quali è costruito il sistema della Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

La pubblicazione di questo volume rende pubblicamente disponibili i dati sulle segnalazioni sui vaccini raccolte nel corso di questi ultimi due anni. Dalla lettura del volume prende forza un messaggio importante, ovvero che dopo la somministrazione di un vaccino possono verificarsi degli eventi avversi, ma che esiste un sistema che controlla la sicurezza a garanzia e tutela dei cittadini.

Fernanda Ferrazin

(Dirigente Ufficio di Farmacovigilanza - AIFA)

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia. Anni 2009-2010

In questo rapporto viene presentata l'attività di sorveglianza post-marketing dei vaccini, condotta in Italia nel periodo 2009-2010. Nella prima parte sono descritti il sistema di sorveglianza, gli strumenti utilizzati e le criticità riscontrate. Nelle parti seguenti, sono presentati i risultati complessivi per tipologia di vaccini delle analisi effettuate sulle reazioni avverse osservate dopo somministrazioni di vaccini e segnalate attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Nota introduttiva alla lettura dei dati

Le reazioni avverse segnalate attraverso i sistemi di vigilanza passiva, rappresentano dei sospetti e non la certezza di una relazione causale tra prodotto (vaccino) somministrato e reazione. Infatti alcuni eventi possono essere interpretati come reazioni avverse perché si manifestano in coincidenza temporale con la vaccinazione. Nelle segnalazioni spontanee possono essere riportate altre condizioni (cliniche o terapie farmacologiche) che possono spiegare o concorrere a spiegare l'insorgenza della reazione.

In una stessa segnalazione possono essere descritte più reazioni, quindi il numero dei casi segnalati può non corrispondere al numero delle reazioni.

Dalle analisi delle segnalazioni spontanee non è possibile calcolare l'incidenza delle reazioni. Infine, gli eventuali segnali emersi dall'analisi delle segnalazioni spontanee, che riguardano una possibile associazione tra vaccino ed evento devono essere approfonditi al fine di verificare se esiste o meno una relazione causale.

Report on post-marketing surveillance of vaccines in Italy. Years 2009-2010

This report presents the post-marketing surveillance of vaccines conducted in Italy during 2009-2010. In the first section the description of the surveillance system, the methods tools and the critical issues are presented. In the following sections the results of the analysis performed on adverse reactions observed after the administration of vaccines and reported through the national pharmacovigilance network are described.

Principali abbreviazioni usate nel testo

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AO	Azienda Ospedaliera
ASL	Azienda Sanitaria Locale
ATC	Classificazione Anatomico Terapeutica
CNESPS	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
CRFV	Centro Regionale di Farmacovigilanza
DTP	Difterite-Tetano-Pertosse
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
GBS	Guillain Barrè Syndrome
HBV	Hepatitis B Virus
HIB	Haemophilus influenzae tipo b
HPV	Human Papilloma Virus
ILI	Influenza Like Illness
IPV	Inactivated Polio Vaccine
ISS	Istituto Superiore di Sanità
IRCCS	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
MPR	Morbillo-Parotite-Rosolia
MPRV	Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella
PRR	Proportional Reporting Rate
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SOC	Systemic Organ Class
VAESCO	Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication
WHO	World Health Organization

1. Introduzione	7
2. La vaccinazione in Italia	11
3. Il sistema di sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia	15
- Sorveglianza passiva	18
- Segnalazioni spontanee	18
- Analisi dei segnali	19
- Analisi osservati/attesi	19
- Sorveglianza attiva	20
- Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria in corso di pandemia influenzale	20
- Studio della possibile associazione tra la vaccinazione antinfluenzale stagionale e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré	21
- Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV	23
- Studio VAESCO "Infections, Vaccinations and Narcolepsy: background rates and case control study"	23
4. Segnalazioni di sospette reazioni avverse: aspetti generali	24
5. Segnalazioni di reazioni avverse relative a vaccinazioni pediatriche	31
- Vaccini esavalenti	33
- Vaccini tri-, tetra-, pentavalenti	34
- Vaccinazione pneumococcica	35
- Vaccinazione meningococcica	36
- Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella	37
- Vaccinazione HPV	40
6. Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale e pandemica	45
- Vaccinazione antinfluenzale stagionale	47
- Vaccinazione antinfluenzale pandemica	50
7. Altre vaccinazioni nell'adulto	53
8. Conclusioni	57
Appendice	61
- Appendice 1. Vaccinazioni dell'età pediatrica: coperture vaccinali	63
- Appendice 2. Elenco dei vaccini utilizzati nel biennio per la prevenzione delle malattie infettive	64
- Appendice 3. Esempi di analisi dei segnali	65
- Appendice 4. Calendario nazionale delle vaccinazioni per l'infanzia e l'adolescenza e le vaccinazioni nell'adulto	67
Bibliografia	69



Introduzione

La sorveglianza post-marketing degli eventi avversi a vaccini è un'attività continua, spesso poco nota anche tra gli addetti ai lavori; si basa sulla valutazione dei dati di sicurezza che man mano si rendono disponibili da diverse fonti tra loro complementari, quali ad esempio segnalazioni spontanee, studi clinici, studi epidemiologici, letteratura.

La progressiva riduzione della diffusione della malattia che il vaccino previene e la somministrazione a individui sani, potenziano i timori di possibili eventi avversi al punto da far rifiutare la vaccinazione; inoltre, la rapida diffusione delle notizie anche in caso di eventi avversi occorsi in un'altra parte del mondo, impone, da parte dell'Autorità Regolatoria, la necessità di effettuare rapide analisi e rendere immediatamente fruibili le conoscenze di cui si dispone anche se parziali e con elementi di incertezza.

Ciononostante, al monitoraggio degli eventi avversi non viene sempre prestata la dovuta attenzione e raramente la sorveglianza viene considerata come parte integrante di un programma di vaccinazione. Non sempre peraltro è stato possibile fornire agli operatori sanitari un riscontro puntuale dell'attività di monitoraggio, anche se in precedenza sono stati pubblicati e/o diffusi, attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), i dati sugli eventi avversi dopo vaccinazione relativi a particolari fasce di età (1) o a periodi temporali (2) o a specifiche campagne vaccinali, quali ad esempio HPV (3) e vaccino pandemico (4 e 5).

Tenendo presente la necessità di informare sistematicamente gli operatori sanitari sulle attività di sorveglianza si è deciso di produrre un rapporto dedicato all'analisi degli eventi avversi segnalati a seguito delle vaccinazioni. Questo rapporto si propone di fornire un'informazione di ritorno, in particolare ai segnalatori, relativa agli eventi segnalati nel periodo 2009-2010. I dati vengono forniti in modo aggregato indipendentemente dalla valutazione del nesso di causalità. Va ricordato che l'obiettivo principale delle segnalazioni spontanee è quello di generare segnali che dovranno poi essere valutati ed eventualmente approfonditi. Ne consegue che la descrizione degli eventi segnalati non presuppone automaticamente una relazione causale con il vaccino somministrato.



La vaccinazione in Italia

Negli ultimi 10 anni è notevolmente aumentata la disponibilità sul mercato di vaccini; si pensi ad esempio che gli obiettivi del Piano Nazionale Vaccini 1998-2000 riguardavano 10 malattie (poliomielite, tetano, difterite, pertosse, epatite B, morbillo, parotite, rosolia, malattie da *Haemophilus Influentiae di tipo B* ed influenza). Oggi è diffusa la prevenzione anche delle malattie invasive da pneumococco, meningococco C, varicella e papilloma virus umano (HPV). Per agevolare i programmi di immunizzazione ed aumentarne l'aderenza, vengono spesso effettuate delle co-somministrazioni, che prevedono l'impiego di varie combinazioni di vaccini diversi, nella stessa seduta vaccinale. Inoltre, sono aumentate le popolazioni esposte a vaccini, non più limitate a bambini e anziani. In appendice 1 sono riportate le coperture vaccinali pubblicate sul sito del Ministero della Salute e in appendice 2 l'elenco dei vaccini utilizzati nel biennio 2009-2010 per la prevenzione delle malattie infettive.

Le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a vaccini sono aumentate nel corso degli ultimi 10 anni, passando da 836 segnalazioni ricevute nel 2001 a 2449 schede inserite nel 2010 (alcune relative a reazioni insorte negli anni precedenti); diversi fattori possono aver contribuito a questo aumento, inclusi l'unificazione del flusso di segnalazione attraverso l'uso di un unico modello di scheda ed il miglioramento delle attività di reporting, che hanno determinato un generale sviluppo della farmacovigilanza nazionale. Tuttavia, negli ultimi anni è aumentata la complessità delle valutazioni degli eventi avversi per il frequente ricorso alla co-somministrazione di diversi vaccini nella stessa seduta vaccinale. Di fatto il monitoraggio routinario e l'analisi sulle singole segnalazioni o su gruppi di casi, oltre ad essere più difficoltosi per la numerosità degli stessi, di per sé non sembrano più sufficienti a garantire l'efficienza del sistema. Ne deriva la necessità di integrare il sistema con altri strumenti di sorveglianza passiva (analisi dei segnali e analisi osservati/attesi) e in alcuni casi con studi di farmacovigilanza attiva.



Il sistema di sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia

I vaccini sono disciplinati dalle stesse disposizioni che regolamentano i farmaci. I sistemi di sorveglianza post-marketing degli eventi avversi dopo vaccinazione esistono ovunque e generalmente sono incardinati nel sistema di farmacovigilanza che, in Italia, fa capo all'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA).

In particolare, l'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA effettua il monitoraggio continuo dei dati di sicurezza attraverso la valutazione delle segnalazioni spontanee, dei rapporti periodici di sicurezza (PSUR), delle misure di follow-up e degli obblighi specifici imposti alle aziende (inclusi gli studi post autorizzativi) e attraverso la partecipazione ad attività internazionali relative ai vaccini.

Dopo la registrazione, e una volta che il vaccino è stato introdotto sul mercato, ogni problematica rientra nella sorveglianza post marketing; anche questioni legate esclusivamente alla qualità del prodotto, come ad esempio la contaminazione dei vaccini, hanno un potenziale impatto in termini di sicurezza e richiedono attività finalizzate ad escludere o minimizzare eventuali rischi.

In modo molto sintetico, gli obiettivi principali delle attività di sorveglianza dei vaccini sono:

- l'identificazione di reazioni avverse non note e/o rare;
- l'identificazione di cambiamenti di frequenza di reazioni avverse note;
- l'identificazione di fattori di rischio per l'insorgenza di specifiche reazioni;
- il riconoscimento di associazioni causali;
- la quantificazione dei rischi;
- l'adozione di misure di minimizzazione dei rischi;
- la comunicazione agli operatori sanitari e ai cittadini.

La sorveglianza post marketing in Italia viene svolta in un ambito internazionale ed in particolare in ambito europeo, all'interno del quale i problemi che emergono vengono condivisi, confrontati e discussi con le altre autorità regolatorie.

I vaccini hanno però delle proprie peculiarità che li differenziano dai farmaci: la somministrazione a soggetti sani e il controllo della malattia, prevenuta dal vaccino, rendono meno accettabile l'ipotesi di un rischio associato alla vaccinazione. Ne consegue che l'insorgenza di un problema di sicurezza, e anche la sola ipotesi di insorgenza di un rischio, possono rapidamente vanificare un programma di immunizzazione.

Poiché la gestione dei vaccini coinvolge diversi attori ed in particolare i servizi di prevenzione e di sanità pubblica, le attività di sorveglianza sono destinate a rimanere parziali se prive di una adeguata interazione tra tutte le parti interessate.

Si comprende quindi come sia necessaria una integrazione della farmacovigilanza con i ser-

vizi di prevenzione e di sanità pubblica. In particolare, per una corretta analisi dei rischi è essenziale il collegamento con le anagrafi vaccinali informatizzate delle Regioni, attraverso le quali è possibile ottenere i dati di esposizione ai vaccini. L'esigenza di integrazione è stata inclusa anche nell'Accordo Stato-Regioni siglato ad ottobre 2010 per l'utilizzo dei fondi regionali per la farmacovigilanza attiva 2008-2009, nell'ambito dell'Allegato 1 Requisiti Minimi dei Centri Regionali (6); altre iniziative sono in corso da parte dell'AIFA volte alla realizzazione di forme di sorveglianza integrata, come ad esempio la possibilità di far accedere i referenti regionali della prevenzione al database delle segnalazioni spontanee ed il loro coinvolgimento nell'analisi dei segnali, condotta dall'AIFA in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV).

Le modalità di sorveglianza prevedono sia la sorveglianza passiva, che include segnalazioni spontanee, analisi osservati/attesi, analisi dei segnali, sia la sorveglianza attiva e quindi gli studi epidemiologici.

Sorveglianza passiva

SEGNALAZIONI SPONTANEE

La normativa vigente (7) prevede che per i vaccini vengano segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, incluse quelle attese e non gravi. Le segnalazioni sono raccolte attraverso la RNF ed inserite nel database dal responsabile locale di farmacovigilanza (di ASL, AO, IRCCS); ad ogni inserimento un messaggio automatico informa l'azienda titolare del prodotto riportato come sospetto nella scheda. I casi gravi inseriti nella RNF vengono trasferiti nel database europeo Eudravigilance e mensilmente tutte le segnalazioni sono inviate al database del WHO Uppsala Monitoring Centre. I CRFV effettuano il controllo di qualità delle informazioni contenute nella scheda e valutano il nesso di causalità. L'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA effettua la valutazione delle segnalazioni inserite estendendo, se necessario, le indagini alle aziende titolari ed agli Stati Membri e formulando delle proposte regolatorie per i Comitati consultivi nazionali ed internazionali.

Le segnalazioni spontanee vengono valutate sia singolarmente che in forma aggregata; la valutazione sul singolo caso è effettuata in relazione alla gravità della reazione segnalata, al fatto che l'evento avverso sia atteso o non atteso per lo specifico prodotto ed in relazione al nesso di causalità tra vaccino ed evento. Quest'ultima valutazione è condotta dai CRFV utilizzando il metodo per il causality assessment del WHO (8); tale valutazione presuppone la disponibilità di informazioni complete e qualitativamente valide. Per questo motivo, ma anche per seguire l'evoluzione e per conoscere l'esito della reazione, è prevista l'acquisizione del follow-up dei casi gravi.

Diverse analisi vengono condotte sui dati aggregati delle segnalazioni per fonte, per Regione, per età, per reazione, per vaccino o classe di vaccini. Una delle prime analisi effettuate per monitorare un vaccino è il calcolo dell'andamento nel tempo delle segnalazioni rispetto all'esposizione allo stesso, che permette di evidenziare eventuali variazioni del tasso di segnalazione, calcolato come rapporto tra il numero di segnalazioni ed il numero di dosi vendute. Il numero di dosi vendute è ricavato dal sistema di tracciatura che raccoglie i dati

relativi ai movimenti delle confezioni di prodotti medicinali autorizzati al commercio in Italia lungo la filiera distributiva e fino ai punti di distribuzione finale (farmacie, ospedali, ambulatori, esercizi commerciali, ecc.). I dati analizzati nel presente rapporto si riferiscono agli acquisti di vaccini effettuati nel corso del 2009 e 2010 da parte delle strutture pubbliche (ASL, Aziende ospedaliere, Policlinici Universitari, ecc.).

Altre valutazioni che vengono condotte sui dati aggregati delle segnalazioni spontanee sono le analisi dei segnali e le analisi osservati/attesi.

ANALISI DEI SEGNALI

È articolata su più fasi e prevede inizialmente il calcolo della disproporzionalità delle coppie vaccino-evento all'interno dell'intero database per identificare quantitativamente segnali potenziali. Viene calcolato il Proportional Reporting Ratio (PRR) che è il rapporto tra la proporzione di una particolare reazione avversa segnalata in associazione ad un vaccino e la proporzione della stessa reazione segnalata in associazione a tutti gli altri vaccini nel database. Più alto è il valore del PRR, più alta è la disproporzione, segnalando così una potenziale associazione causale tra il farmaco e l'evento avverso segnalato. L'alto valore del PRR e il suo andamento nel tempo non sono però sufficienti ad indicare un segnale. I criteri per la selezione dei segnali includono il numero totale dei casi segnalati, la gravità e la notorietà dell'evento, la sua rilevanza e il potenziale impatto sulla salute pubblica, il numero e il tipo di pazienti esposti al rischio. Fondamentale in ogni modo è l'approfondimento qualitativo dei singoli casi segnalati. Al termine delle valutazioni si definiscono tre categorie di segnali:

- segnali che necessitano di ulteriori approfondimenti e/o di intervento regolatorio nazionale e/o europeo;
- segnali da tenere "in monitoraggio", per i quali è programmata una nuova valutazione nel successivo semestre;
- segnali da "archiviare" in quanto ritenuti al momento non sufficientemente rilevanti, e per i quali non è necessaria alcuna ulteriore azione.

Durante la pandemia influenzale è stata effettuata sistematicamente e settimanalmente, in collaborazione con i CRFV, l'analisi dei segnali del vaccino pandemico utilizzato in Italia. A partire dal 2011, invece, l'analisi dei segnali è stata estesa a tutti i vaccini oggetto di segnalazione e viene condotta periodicamente e in maniera congiunta dall'AIFA, dai CRFV e dai referenti per la prevenzione delle Regioni in cui sono attivi i CRFV. Due esempi di coppie vaccino-evento (Gardasil–Pancreatite e vaccino antipolio inattivato–Encefalite) identificate e valutate nell'ambito dell'analisi dei segnali, condotta sulle reazioni segnalate nel 2010, sono riportate in appendice 3 e rappresentano rispettivamente un segnale "da monitorare" ed un segnale "da archiviare".

ANALISI OSSERVATI/ATTESI

Per alcuni eventi rari è possibile valutare se i casi osservati a seguito della vaccinazione superano il valore atteso dell'evento nella popolazione da vaccinare. Ciò presuppone la conoscenza del background di incidenza dell'evento nella specifica popolazione. Questo dato

non sempre è aggiornato o reperibile: i dati pubblicati in letteratura spesso fanno riferimento ad altre popolazioni, altre classi di età o diversa localizzazione geografica rispetto a quelle di interesse; i dati di ospedalizzazione (schede di dimissione ospedaliera-SDO) sono spesso utilizzati come background di incidenza di un evento, ma, oltre all'aggiornamento a volte carente, hanno dei limiti in relazione al tipo di evento in studio: ad esempio se si tratta di una patologia che può dar luogo a più ricoveri oppure di una patologia con esordio subdolo o anche di una patologia gestibile sia in ambiente ospedaliero che ambulatoriale.

L'analisi osservati/attesi rappresenta comunque uno strumento utile nel fornire una indicazione sull'esistenza o meno di un andamento in aumento dell'evento specifico in seguito ad una data vaccinazione; è possibile che il risultato dell'analisi osservati/attesi debba essere confermato attraverso uno studio epidemiologico.

Sorveglianza attiva

Nel periodo di riferimento di questo rapporto sono stati attivati tre studi a livello nazionale:

- Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria in corso di pandemia influenzale;
- Studio della possibile associazione tra la vaccinazione antinfluenzale stagionale e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré (GBS);
- Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV.

I primi due sono stati interamente finanziati dall'AIFA, mentre il terzo è un progetto multiregionale coordinato dall'ISS finanziato con i fondi regionali per progetti di farmacovigilanza attiva relativi al 2007.

Al fine di potenziare le attività sulla sorveglianza di eventi avversi a seguito di vaccinazione, l'AIFA, nel corso del 2010, ha aderito al consorzio VAESCO (Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication), il quale costituisce il primo network europeo dedicato alla sicurezza dei vaccini finanziato dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tra gli obiettivi del consorzio VAESCO vi è anche quello di promuovere studi collaborativi (indipendenti) di dimensione sovranazionale su problemi emergenti di sicurezza. L'Agenzia, attraverso il coinvolgimento di due Regioni Italiane, Emilia Romagna e Toscana, ha aderito allo studio Europeo "Infections, Vaccinations and Narcolepsy: background rates and case control study".

Tutti gli studi sono costantemente seguiti per quanto riguarda lo stato di avanzamento e per tutti gli studi sono previsti rapporti intermedi. Solo il primo studio si è concluso e i risultati sono stati resi pubblici, mentre gli altri sono attualmente in corso.

SORVEGLIANZA DELLA SICUREZZA DI FARMACI E VACCINI IN PEDIATRIA IN CORSO DI PANDEMIA INFLUENZALE

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità, coordina dal 1999 uno studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Si è ritenuto utile, nel corso della campagna vaccinale del-

l'autunno-inverno 2009-2010, utilizzare la rete degli stessi ospedali, allargata ad altri quattro centri di grandi dimensioni per approfondire il profilo beneficio-rischio del vaccino per la prevenzione dell'influenza A-H1N1. Lo studio è stato inserito nel "Piano Nazionale di Farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e dei farmaci in corso di pandemia influenzale" (9) ed è stato finanziato dall'AIFA.

Gli obiettivi generali sono stati i seguenti:

- Stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago- gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti.
- Stimare l'efficacia del vaccino anti A-H1N1 nel prevenire episodi di ospedalizzazione per influenza da virus A-H1N1 confermato con test di laboratorio.
- Descrivere la frequenza di ospedalizzazione per condizioni diverse da quelle elencate e che sono ritenute sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini.

I risultati dello studio sono contenuti in un articolo pubblicato su BMJ Open (10). Tra i 736 bambini arruolati nello studio tra Novembre 2009 e Agosto 2010, solo 25 erano stati vaccinati con il vaccino pandemico. Per quanto riguarda la sicurezza del vaccino, solo sei dei 268 bambini ricoverati per una diagnosi compatibile con un AESI, avevano ricevuto il vaccino anti A-H1N1, anche se nessuno evento avverso si era verificato all'interno della finestra temporale di rischio predefinita per ciascun AESI. Inoltre tra i 244 ricoverati con una diagnosi di ILI solo 35 bambini erano stati sottoposti a test di laboratorio: 11 di questi erano risultati positivi al virus A-H1N1. Nessuno dei bambini con test positivo aveva ricevuto il vaccino pandemico. Una stima del rischio di ILI associato a un qualsiasi vaccino anti-influenzale era 0,9 (Intervallo di Confidenza al 95% 0,1-5,5). Le conclusioni che è stato possibile trarre dallo studio sono che questo lavoro ha contribuito alla definizione del profilo beneficio/rischio del vaccino pandemico in quanto dallo studio non è emerso nessun segnale di rischio associato con tale vaccino, seppure con tutte le limitazioni dovute:

- alla bassa copertura vaccinale;
- al fatto che l'epidemia era di fatto esaurita entro metà di Dicembre 2009;
- al fatto che il test di laboratorio per l'A-H1N1 è stato effettuato solo durante la fase epidemica (in meno del 10% dei bambini).

STUDIO DELLA POSSIBILE ASSOCIAZIONE TRA LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE STAGIONALE E L'INSORGENZA DELLA SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ (GBS)

Nel corso dell'ultima pandemia da H1N1 sono stati segnalati diversi casi di GBS successivi all'esposizione a vaccino pandemico; un segnale, seppure di entità molto ridotta rispetto a quanto osservato negli USA nel 1976, è stato osservato in alcuni paesi Europei. I risultati delle analisi condotte sulle segnalazioni non hanno confermato né escluso la presenza di un'associazione. Le limitazioni metodologiche tipiche dei sistemi di segnalazione

spontanea, in aggiunta alla constatazione che il ceppo H1N1 sarebbe stato incluso nei vaccini stagionali (2010/2011), hanno indotto l'AIFA a promuovere la conduzione in Italia di uno studio osservazionale con l'obiettivo di valutare la possibile associazione tra vaccinazione e GBS durante e dopo la campagna di vaccinazione antinfluenzale stagionale 2010/2011. Lo studio, coordinato dall'Unità di Neuroepidemiologia del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna, è iniziato lo scorso ottobre 2010 e ha l'obiettivo primario di fornire la stima del rischio relativo di GBS successiva alla vaccinazione antinfluenzale stagionale (che include il ceppo H1N1) in Italia. Obiettivi secondari dello studio sono quello di stimare l'incidenza della GBS in Italia e di confrontare due diversi criteri diagnostici per la GBS (criteri della Brighton Collaboration e criteri di Asbury). Lo studio è condotto in 6 Regioni Italiane (Emilia Romagna, Lombardia, Veneto, Piemonte, Sardegna, Puglia) dove è attiva una rete di neurologi ospedalieri che permette di coprire l'intero territorio regionale, ovvero una popolazione di circa 25 milioni di persone.

Dal 1° ottobre 2010 al 1° settembre 2011, il numero di casi identificati dalla rete di neurologi ospedalieri delle 6 Regioni, è stato di 335 (60% maschi). Il grado di certezza diagnostica di questi casi verrà valutato in maniera standardizzata ed obiettiva attraverso lo strumento di verifica on-line (ABC-tool) sviluppato dalla Brighton Collaboration (11).

Per ognuno dei casi è stato arruolato un numero variabile da 1 a 4 controlli, appaiati per Regione, sesso, età (più o meno 5 anni) e data di ospedalizzazione. Il numero di controlli identificati è stato pari a 883 (58% maschi).

I controlli sono stati identificati presso i dipartimenti di emergenza o presso i reparti di degenza degli ospedali partecipanti allo studio. Il motivo dell'ospedalizzazione o dell'accesso presso il Dipartimento di Emergenza verrà confrontato rispetto a quanto previsto dal protocollo dello studio. Le diagnosi ammesse sono traumi o altre patologie non attese (quali primi episodi di: dolore addominale, dolore toracico, attacco ischemico transitorio, ictus, cefalea o perdita di coscienza).

La variabile di esposizione di interesse primario è la vaccinazione anti-influenzale stagionale durante le sei settimane precedenti l'esordio dei sintomi neurologici. I dati sulla vaccinazione anti-influenzale sono stati raccolti attraverso un'intervista semi-strutturata, condotta in maniera quanto più possibile omogenea per i casi e per i controlli.

La percentuale di casi vaccinati nella stagione vaccinale in studio è risultato pari al 26,5%. La percentuale di vaccinati tra i controlli è risultata pari al 30%. Nel 46% dei casi e nel 30% dei controlli le informazioni ottenute dai pazienti sulla vaccinazione anti-influenzale sono state confermate dai rispettivi medici di medicina generale.

Attraverso un'intervista semi-strutturata sono state inoltre raccolte le seguenti informazioni: precedente storia di GBS, precedente infezione da virus di Epstein-Barr, neoplasie maligne, immunosoppressione, malattie autoimmuni, infezioni gastro-intestinali, sindrome simil-influenzale, infezioni del tratto respiratorio superiore, altre vaccinazioni, interventi chirurgici, gravidanza, terapie farmacologiche.

L'arruolamento dei pazienti proseguirà fino al 30 settembre 2011, secondo quanto previsto dal protocollo dello studio. E' inoltre in corso il follow-up telefonico dei casi (ogni tre mesi fino ad un anno dall'ospedalizzazione). Nei prossimi mesi verrà completato il controllo di qualità e l'analisi dei dati ad opera del Reparto di Farmacoepidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità.

SORVEGLIANZA ATTIVA DEGLI EVENTI AVVERSI DOPO VACCINAZIONE ANTI-HPV

Il monitoraggio attivo della vaccinazione anti-HPV è previsto tra i temi dell'Accordo della Conferenza Stato Regioni del 18 ottobre 2007, relativo ai progetti di farmacovigilanza condotti dalle Regioni con il finanziamento dell'AIFA. Dal 2007 in Italia sono disponibili due vaccini contro l'infezione da HPV. La vaccinazione viene offerta gratuitamente e attivamente alle 12-enni, alcune Regioni hanno esteso la vaccinazione anche ad altre coorti. La sorveglianza degli eventi avversi comuni, attraverso i dati raccolti durante la somministrazione del vaccino, ha l'obiettivo di ottenere informazioni utili per la comunicazione agli operatori sanitari ed al pubblico. Questi dati sono utili per la stima dell'impatto degli eventi comuni sull'adesione al completamento del ciclo vaccinale.

Sono incluse nello studio le donne di età 9-26 anni che si presentano presso una ASL per la somministrazione della vaccinazione anti-HPV e che acconsentono a partecipare allo studio. Attraverso una piattaforma web sono raccolti i dati relativi alla vaccinazione, all'anamnesi pre-vaccinale e le informazioni riportate nel "Diario del vaccinato" per la rilevazione degli eventi avversi insorti nei 15 giorni successivi alla vaccinazione.

Nel periodo luglio 2009-settembre 2011 nelle 34 ASL delle 9 Regioni che partecipano al progetto, sono state vaccinate 11.820 ragazze, 2.831 con Gardasil e 8.989 con Cervarix, per un totale di 23.371 dosi somministrate. La maggior proporzione di ragazze vaccinate è relativa alla coorte di nascita del 1999 (55%). Il 50% delle ragazze ha concluso il ciclo vaccinale (71% con Gardasil e 43% con Cervarix). Nel complesso 7.221 diari vaccinali, consegnati dopo una delle tre dosi, riportavano almeno un evento (24% dopo Gardasil e 42% dopo Cervarix). La maggior parte degli eventi riportati sono stati di lieve o moderata rilevanza clinica, riguardando soprattutto reazioni di tipo locale, dolori (muscolari, mal di testa) e sintomi gastrointestinali.

STUDIO VAESCO "INFECTIONS, VACCINATIONS AND NARCOLEPSY: BACKGROUND RATES AND CASE CONTROL STUDY".

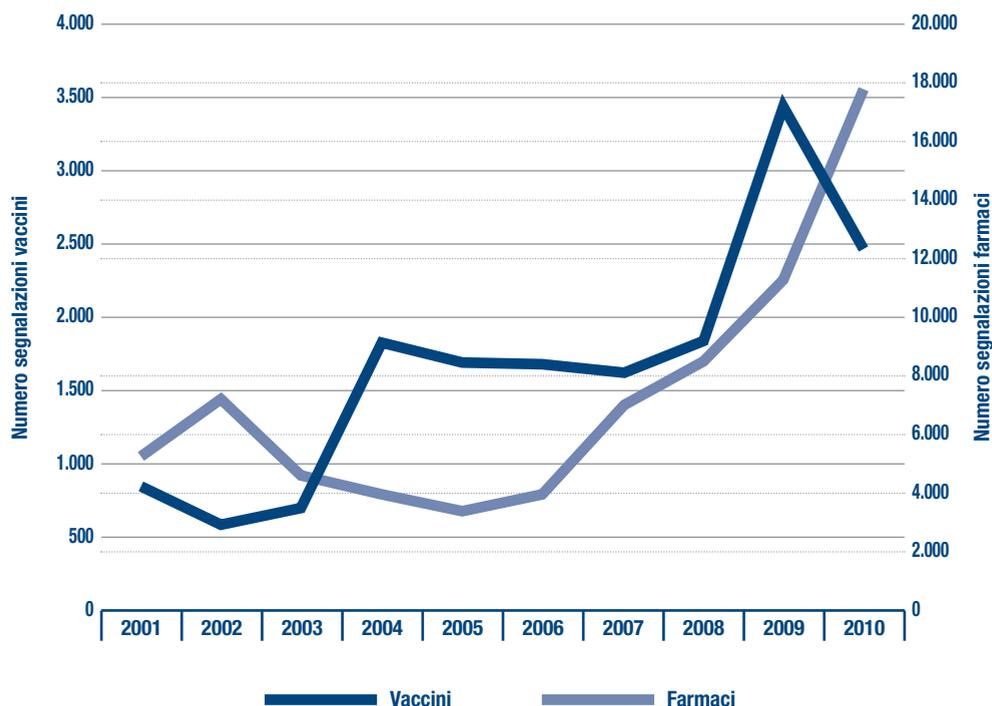
Nel corso della pandemia del 2009/2010 in Europa sono stati utilizzati prevalentemente vaccini monovalenti adiuvati contro H1N1. Ad agosto 2010 è emerso un segnale derivante dalla segnalazione di casi di narcolessia a seguito di vaccinazione pandemica in Svezia e Finlandia, dove è stato utilizzato in particolare il vaccino Pandemrix. In questi Paesi sono stati quindi condotti due studi di coorte, che hanno messo in evidenza questo rischio prevalentemente nella popolazione pediatrica. L'ECDC ha commissionato al VAESCO uno studio pan-Europeo per approfondire questa associazione anche quando sono utilizzati altri vaccini pandemici. L'AIFA ha aderito alla partecipazione di questo studio europeo attraverso la collaborazione delle Regioni Emilia Romagna e Toscana. Gli obiettivi di questo studio sono: a) determinare il background di incidenza della narcolessia e osservarne eventuali cambiamenti nel tempo (in particolare durante il periodo della pandemia del 2009/2010), b) valutare l'associazione tra diversi fattori di rischio quali influenza, infezioni, vaccinazioni e narcolessia attraverso uno studio retrospettivo multinazionale caso-controllo. Il reclutamento dei casi e dei controlli ha avuto inizio nel mese di Aprile-Maggio 2011. Complessivamente, allo studio partecipano centri appartenenti a 7 Paesi Europei che condividono lo stesso protocollo e con una popolazione, disponibile per l'analisi, stimata in circa 20 milioni di soggetti. I risultati dello studio sono attesi entro la fine del 2011.



Segnalazioni di sospette reazioni avverse: aspetti generali

Nella Figura 1 è riportato l'andamento delle segnalazioni di reazioni avverse a vaccini e a farmaci registrate nella RNF nel periodo 2001-2010. Si può notare che, pur essendosi triplicato dal 2001 il numero di segnalazioni di reazioni avverse a vaccini, l'incremento non ha avuto lo stesso andamento osservato con le segnalazioni relative ai farmaci.

FIGURA 1
Distribuzione delle segnalazioni a vaccini e farmaci per anno.
Anni 2001-2010



L'analisi presentata in questo documento si riferisce alle segnalazioni da vaccino presenti nella RNFV al 15 luglio 2011, che riportano una data di insorgenza della reazione nel periodo 2009-2010. Complessivamente sono presenti 3.547 segnalazioni con data di insorgenza nel 2009 e 2.316 con data di insorgenza nel 2010.

Il maggior numero di segnalazioni insorte nel 2009 è spiegabile grazie alla maggiore sensibilizzazione degli operatori sanitari dovuta all'introduzione del vaccino pandemico (A/H1N1) (9). Nella tabella 1 viene riportata la distribuzione delle segnalazioni spontanee relative ai vaccini per Regione ed in tabella 2 la distribuzione per fonte. In merito alla fonte si può notare che la maggior parte delle segnalazioni proviene da operatori sanitari indicati come "specialisti" e da "altro"; questi termini indicano solitamente operatori sanitari dei distretti e dei centri vaccinali.

TABELLA 1

Distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi per Regione.
Anni 2009-2010

	Numero di segnalazioni		Numero di dosi (in milioni)		Tasso di segnalazione x 100.000 dosi	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Piemonte	130	103	8,7	8,0	1,5	1,3
Valle d'Aosta	6	6	0,2	0,2	2,8	3,0
Lombardia	614	694	14,6	13,6	4,2	5,1
P.A. Bolzano	70	33	0,4	0,4	19,2	9,1
P.A. Trento	63	49	0,7	0,7	9,2	7,4
Veneto	389	344	9,5	8,4	4,1	4,1
Friuli V. Giulia	334	96	2,4	2,1	14,1	4,6
Liguria	169	35	4,2	3,8	4,0	0,9
Emilia Romagna	540	307	9,1	8,8	5,9	3,5
Toscana	427	162	8,3	7,7	5,1	2,1
Umbria	28	17	2,0	1,8	1,4	1,0
Marche	110	42	3,6	3,3	3,1	1,3
Lazio	85	55	14,9	13,5	0,6	0,4
Abruzzo	30	23	2,6	2,5	1,2	0,9
Molise	21	28	0,6	0,6	3,5	5,0
Campania	115	53	9,8	8,7	1,2	0,6
Puglia	53	40	9,2	8,1	0,6	0,5
Basilicata	51	23	1,0	0,8	5,2	3,0
Calabria	31	21	3,8	3,3	0,8	0,6
Sicilia	233	167	11,5	9,0	2,0	1,9
Sardegna	38	15	3,2	2,7	1,2	0,6
non specificata	10	3				
Totale	3.547	2.316	120,3	107,9	2,9	2,1
Nord	2.315	1.667	49,8	46,0	4,7	3,6
Centro	650	276	28,8	26,3	2,3	1,1
Sud e Isole	572	370	41,7	35,6	1,4	1,0

TABELLA 2

Distribuzione delle segnalazioni per fonte.
Anni 2009-2010

	2009		2010		Totale
	N. Segnalazioni	%	N. Segnalazioni	%	
Specialista	964	27,2	610	26,3	1.574
Medico Ospedaliero	654	18,4	313	13,5	967
Medico di Medicina Generale	322	9,1	215	9,3	537
Infermiere	251	7,1	122	5,3	373
Pediatra di Libera Scelta	201	5,7	165	7,1	366
Farmacista	208	5,9	80	3,5	288
Paziente	16	0,5	54	2,3	70
Forze Armate	5	0,1	5	0,2	10
Polizia di Stato	9	0,3	0	0,0	9
Azienda Farmaceutica	2	0,1	2	0,1	4
Dentista	0	0,0	1	0,0	1
Altro	915	25,8	749	32,3	1.664
Totale	3.547	100,0	2.316	100,0	5.863

Le segnalazioni spontanee da vaccino riguardano principalmente i bambini nei primi due anni di vita; fa eccezione il 2009 in cui si è osservato un maggior numero di segnalazioni negli adulti (Tabella 3). Questo andamento è dovuta alla definizione delle categorie prioritarie per la somministrazione del vaccino pandemico A/H1N1, come da ordinanza del Ministero della Salute (12).

TABELLA 3

Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età.
Anni 2009-2010

	2009		2010		Totale
	N. Segnalazioni	%	N. Segnalazioni	%	
da 1 mese a meno di 2 anni	898	25,3	816	35,2	1.714
da 2 a 11 anni	668	18,8	745	32,2	1.413
da 12 a 17 anni	436	12,3	194	8,4	630
da 18 a 64 anni	1.338	37,7	369	15,9	1.707
da 65 anni	207	5,8	192	8,3	399
Totale	3.547	100,0	2.316	100,0	5.863

In relazione alla tipologia di vaccini, sempre per effetto della numerosità delle segnalazioni relative al vaccino pandemico, il 56% delle segnalazioni riguarda vaccini virali (ATC J07B), il 25% vaccini batterici (ATC J07A) ed il 19% vaccini batterici e virali in associazione (ATC J07C) (Tabella 4). La maggior parte delle segnalazioni pervenute nel periodo analizzato si riferisce a casi non gravi (86%); l'11% è relativo a casi gravi, e nel 3% la gravità non è stata definita.

TABELLA 4

Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per gravità.
Anni 2009-2010

Classe Terapeutica	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale*	%
J07A - Vaccini batterici	-	199	1.567	50	1.816	25,3
J07B - Vaccini virali	8	467	3.402	122	3.999	55,7
J07C - Vaccini batterici e virali in associazione	1	152	1.180	32	1.365	19,0
Totale (%)	9 (0,1%)	818 (11,4%)	6.149 (85,7%)	204 (2,8%)	7.180 (100%)	100

* in una segnalazione possono essere indicati come sospetti più vaccini, anche appartenenti a classi terapeutiche

Fra le schede inserite nell'analisi sono stati segnalati 9 eventi ad esito fatale. Cinque eventi riguardano i vaccini antinfluenzali stagionali somministrati a soggetti anziani mentre 3 eventi il vaccino pandemico; tutti i soggetti vaccinati avevano condizioni patologiche preesistenti. Il nono evento fatale è stato comunicato durante il follow-up di una segnalazione relativa ad una bambina di 2 mesi, che aveva presentato convulsioni tre ore dopo la somministrazione del vaccino esavalente. Per tale evento la bambina era stata ospedalizzata ed aveva iniziato terapia anticomiziale con controllo della sintomatologia. Circa nove mesi dopo, la bambina decedeva improvvisamente in pieno benessere (sospetta SIDS).



Segnalazioni di reazioni avverse relative a vaccinazioni pediatriche

I programmi di immunizzazione dell'età evolutiva prevedono le vaccinazioni contro difterite (D), tetano (T), poliomielite (IPV), pertosse (P), epatite B (HBV), malattie invasive da *Haemophilus Influenzae b* (*Hib*), malattie invasive da pneumococco, infezioni da meningococco C, morbillo-parotite-rosolia (MPR), varicella (V) ed infezioni da alcuni genotipi di papilloma virus umano (HPV). In Appendice 4 è riportato il calendario vaccinale previsto nel Piano Nazionale Vaccini. Per la prevenzione delle prime sei malattie vengono generalmente utilizzati i vaccini combinati ed in particolare l'esavalente (DTP-HBV-IPV-*Hib*) autorizzato per la vaccinazione primaria e di richiamo (booster) dei bambini contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e malattia causata da *Haemophilus influenzae* tipo b.

Vaccini esavalenti

Fra le segnalazioni incluse nell'analisi sono stati segnalati 1.116 casi di sospetta reazione avversa dopo la somministrazione con vaccini esavalenti pari ad un tasso di segnalazione di 40 x 100.000 dosi vendute nel 2009 e di 37 nel 2010, la percentuale di casi gravi è stata del 12%. In Tabella 5 è riportata la distribuzione per classe sistemico organica (SOC) delle reazioni spontanee segnalate. Nel complesso le reazioni segnalate più frequentemente sono state: febbre (648 casi); pianto (87 casi); ipotonia (57 casi) e orticaria (51 casi). Tra le reazioni gravi, oltre a febbre ed ipotonia, sono state segnalate anche convulsioni (18 casi) e convulsioni febbrili (17 casi). Nel 2009 è stato segnalato un caso di convulsioni in una bambina di 2 mesi; nove mesi dopo la vaccinazione è stato comunicato il decesso avvenuto in pieno benessere per sospetta SIDS.

TABELLA 5

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino esavalente).
Anni 2009-2010

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	73,9
Patologie del sistema nervoso	22,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	17,6
Disturbi psichiatrici	5,2
Patologie gastrointestinali	4,7
Patologie vascolari	3,6
Patologie dell'occhio	2,5
Patologie cardiache	2,2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,6
Infezioni ed infestazioni	0,8
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,8
Disturbi del sistema immunitario	0,4
Esami diagnostici	0,4
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,2
Patologie epatobiliari	0,1
Procedure mediche e chirurgiche	0,1

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Generalmente la tipologia delle reazioni segnalate è prevista nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e, per quanto riguarda le reazioni inattese, l'analisi dei segnali condotta sui dati del 2010 ha evidenziato una disproporzionalità significativa per la Malattia di Kawasaki (PRR 11,7; IC 95%: 2,4-57,7) e per l'ipotonia neonatale (PRR 6,2; IC 95%: 2-19), anche se quest'ultimo evento può essere considerato già descritto con altri termini nel RCP. Riguardo alla malattia di Kawasaki, dal 2001 sono state inseriti in rete 12 casi (al massimo due per anno), la maggior parte dei quali (10 casi) osservati dopo somministrazione di vaccini, in particolare di esavalente da solo (4 casi) o in co-somministrazione con altri vaccini (4 casi). L'incidenza della malattia di Kawasaki in Europa nei bambini al di sotto dei cinque anni è tra 2,9 e 6,9 casi per 100.000 soggetti (13); valori ancora più elevati intorno al 15 x 100.000 (tasso di attacco) risultano in Italia, secondo una analisi retrospettiva condotta in Friuli tra il 1981 ed il 1982 (14). Considerato che l'esavalente è il vaccino maggiormente usato e che ogni anno la coorte dei nuovi nati vaccinati è di circa 500.000 soggetti, le segnalazioni di uno o due casi per anno rientrano nell'atteso.

Vaccini tri-, tetra-, pentavalenti

Segnalazioni di sospette reazioni avverse sono pervenute anche a seguito della somministrazione di altri vaccini disponibili contro DTP, IPV, *Hib* e HBV, combinati nello stesso prodotto o in co-somministrazione, soprattutto dopo i primi due anni di vita (Tabella 6). I vaccini più utilizzati sono stati il tetravalente (DTP-IPV) e il trivalente (DTP). Un numero di dosi inferiori si osserva per il vaccino pentavalente (DTP, IPV, *Hib*).

TABELLA 6

Tasso di segnalazione x 100.000 dosi vendute dei vaccini contenenti DTP, IPV, HBV, *Hib*.
Anni 2009-2010

Tipologia (Antigeni)	Numero di segnalazioni		Numero di dosi (in milioni)		Tasso di segnalazione x 100.000 dosi	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Esavalente (DTP,IPV, HBV, <i>Hib</i>)	575	541	1,4	1,5	40	37
Pentavalente (DTP, IPV, <i>Hib</i>)	2	9	<0,05	<0,05	28	148
Tetravalente (DTP, IPV)	63	173	0,3	0,5	23	34
Trivalente (DTP)	95	18	0,1	<0,05	103	252

La maggioranza delle reazioni segnalate non è stata grave; le SOC maggiormente coinvolte dopo somministrazione sia del tetravalente che del trivalente sono state, in ordine di frequenza: "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" e "Patologie del sistema nervoso".

Delle 11 segnalazioni registrate nella RNF nel biennio 2009-2010 relative al pentavalente, 2 sono state definite gravi.

Tra i prodotti utilizzati per le vaccinazioni di richiamo nei bambini, sono pervenute 143 segnalazioni, di cui 6 gravi (4,2%), dopo la somministrazione di Polioinfranix (vaccino

tetravalente DTP-IPV per la dose booster). Il tasso di segnalazione per questo vaccino è in aumento da 40 x 100.000 dosi nel 2009 a 64 nel 2010. Una spiegazione dell'aumento del tasso di segnalazione del 2010 potrebbe essere il ritardo nell'effettuazione dei richiami vaccinali durante il periodo pandemico, quando i vaccinatori potrebbero aver dato la precedenza alle somministrazioni del vaccino pandemico. Si tratta di una ipotesi che andrebbe confermata attraverso i dati registrati nelle anagrafi vaccinali.

Nel 92% dei casi le reazioni osservate si riferiscono alla SOC "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione", trattandosi per lo più di reazioni di tipo locale.

Vaccinazione pneumococcica

La vaccinazione contro le malattie invasive da pneumococco nei primi anni di vita è stata effettuata con il vaccino antipneumococco contenente sette sierotipi (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F dello *Streptococcus pneumoniae*), ma a partire dal secondo semestre 2010 tale vaccino è stato sostituito con il vaccino antipneumococco-13 valente che include altri sei sierotipi di pneumococco (1, 3, 5, 6A, 7F, e 19A). Per lo pneumococco va infatti tenuto presente, che man mano che si riducono le malattie invasive causate dai sierotipi contenuti nel vaccino, è possibile che la circolazione di tali sierotipi venga sostituita da ceppi emergenti responsabili dell'insorgenza di patologie invasive. Ne deriva la necessità di condurre, parallelamente al programma di immunizzazione, un'attenta sorveglianza dei sierotipi circolanti. In Italia questa attività è svolta attraverso il Sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive presso l'Istituto Superiore di Sanità. Tale sorveglianza prevede anche l'invio dei ceppi batterici isolati al Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS per la loro tipizzazione.

Per favorire l'aderenza alla campagna vaccinale, la vaccinazione con l'antipneumococco 7 o 13 valente viene effettuata generalmente nella stessa seduta vaccinale dell'esavalente. Entrambi però possono dar luogo ad insorgenza di febbre e, come riportato nel RCP del vaccino antipneumococco-7 valente, la frequenza di reazioni febbrili risulta più elevata se il vaccino è somministrato contemporaneamente all'esavalente. Nella maggioranza delle segnalazioni in seguito a somministrazione di vaccino antipneumococcico, ed in particolare nei casi segnalati come gravi, i bambini hanno ricevuto contemporaneamente il vaccino esavalente. Questa consuetudine rende quindi più difficile la valutazione dei dati. Complessivamente sono pervenute, nel biennio considerato, 710 segnalazioni di sospette reazioni avverse relative all'antipneumococco 7 valente (tasso di segnalazione pari a 30 segnalazioni per 100.000 dosi vendute nel 2009 e 46 nel 2010).

La distribuzione per SOC (Tabella 7) ricalca quella del vaccino esavalente per le motivazioni già menzionate e le reazioni segnalate con maggior frequenza sono state la febbre (427 casi), il pianto (61 casi), l'orticaria (45 casi) e l'ipotonia (41 casi).

TABELLA 7

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antipneumococcica).
Anni 2009-2010

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	69,5
Patologie del sistema nervoso	22,8
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	20,8
Disturbi psichiatrici	5,3
Patologie gastrointestinali	5,3
Patologie vascolari	3,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2,5
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2,4
Patologie cardiache	2,4
Patologie dell'occhio	2,4
Infezioni ed infestazioni	1,2
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,7
Disturbi del sistema immunitario	0,5
Esami diagnostici	0,5
Procedure mediche e chirurgiche	0,1
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,1

[^] La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Le segnalazioni di reazioni insorte nei sei mesi di utilizzo del vaccino antipneumococco-13 valente sono state 133 (tasso di segnalazione di 16 per 100.000 dosi vendute). Considerata la situazione di passaggio da un vaccino all'altro, avvenuta a partire dal secondo semestre 2010 e la variabilità di questa situazione a livello regionale, è possibile che l'esposizione effettiva al vaccino antipneumococco 13 valente sia stata inferiore al numero di dosi distribuite. Anche in questo caso sarebbe stato utile poter disporre dei dati di esposizione dei vaccinati, ma la parziale informatizzazione delle anagrafi vaccinali non consente la pronta rilevazione del dato. Bisognerà quindi attendere almeno la fine del 2011 per avere un quadro più consolidato delle reazioni a vaccino antipneumococco13 valente.

Vaccinazione meningococcica

Un'altra vaccinazione effettuata nell'età pediatrica è quella contro il meningococco C prevista in due fasce di età (13 mesi o 12-14 anni). Dai dati del sistema di tracciatura risulta che i prodotti maggiormente utilizzati nel periodo di riferimento analizzato sono stati il Menjugate e il Meningitec. Dai dati delle segnalazioni risulta che entrambi i vaccini sono spesso somministrati contemporaneamente ad altri vaccini. Per entrambi, il tasso di segnalazione è andato riducendosi nel biennio; infatti il tasso del Menjugate è passato da 18 segnalazioni per 100.000 dosi nel 2009 a 13 nel 2010; mentre quello del Meningitec è diminuito da 23 segnalazioni per 100.000 dosi nel 2009 a 20 nel 2010. La percentuale di reazioni gravi segnalate è stata del 17% per il Meningitec e

del 19% per il Menjugate, con una distribuzione per SOC abbastanza simile nei due vaccini, se si esclude la presenza di una percentuale più elevata delle reazioni del sistema nervoso e di quello gastrointestinale per il Menjugate (Tabella 8). Le reazioni segnalate più frequentemente per entrambi i prodotti sono state la febbre, la cefalea e l'orticaria.

TABELLA 8

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione meningococcica).
Anni 2009-2010

SOC	% segnalazioni [^]	
	Menjugate	Meningitec
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	62,7	64,1
Patologie del sistema nervoso	35,8	33,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	24,6	23,3
Patologie gastrointestinali	12,7	5,8
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6,0	6,8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	5,2	2,9
Infezioni ed infestazioni	4,5	2,9
Patologie vascolari	4,5	5,8
Disturbi psichiatrici	3,7	6,8
Patologie del sistema emolinfopoietico	2,2	1,0
Patologie dell'occhio	1,5	4,9
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1,5	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,5	1,0
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1,5	1,0
Patologie cardiache	0,7	1,0
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0,7	-

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Nel 2009 è stato segnalato un caso grave in una bambina di quattro anni vaccinata due anni prima con vaccino anti-meningococco C (emocoltura positiva per *N. Meningitidis* gruppo C) in cui venivano riportate le seguenti reazioni: Meningite da *Neisseria Meningitidis*, Sepsì, Vaccinazione inefficace.

Vale la pena di ricordare che, in accordo alla "Guideline on the conduct of Pharmacovigilance for vaccines for pre- and post-exposure prophylaxis against infectious diseases" (15), i fallimenti vaccinali sono da considerare reazioni avverse al vaccino.

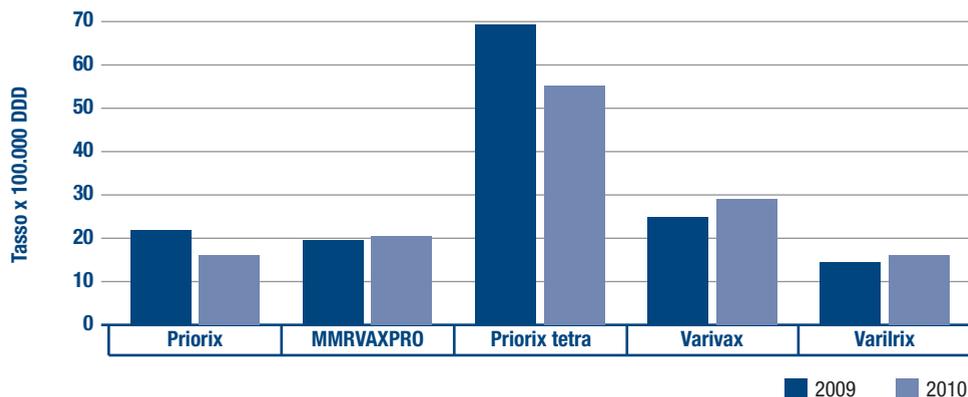
Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella

Per l'immunizzazione contro morbillo, parotite e rosolia (MPR) sono utilizzati essenzialmente i vaccini trivalenti MPR, a volte in co-somministrazione con vaccini antivaricella monocomponente (V); negli ultimi anni si è diffuso anche il ricorso al vaccino quadrivalente MPRV. Nel biennio considerato i vaccini trivalenti utilizzati sono stati il Priorix e il MMRVAXPRO, per i quadrivalenti l'unico disponibile è il Priorix Tetra, essendo stata interrotta da tempo la pro-

duzione del ProQuad. Sono pervenute 426 segnalazioni dopo somministrazione di vaccini trivalenti MPR e 195 dopo vaccini quadrivalenti MPRV. I tassi di segnalazione mostrano delle differenze tra i diversi prodotti, in particolare per quanto riguarda il vaccino tetravalente (Figura 2).

FIGURA 2

Tasso di segnalazione tra i diversi vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. Anni 2009-2010



Per tutti e cinque i vaccini si è osservato un aumento delle reazioni gravi (Tabella 9), che potrebbe però anche essere messo in relazione all'incremento dell'attività di segnalazione condotta in vari ospedali coinvolti in progetti di FV attiva.

TABELLA 9

Distribuzione delle segnalazioni gravi tra i diversi vaccini contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. Anni 2009-2010

Tipologia (Antigeni)	Numero di segnalazioni gravi		% di segnalazioni gravi	
	2009	2010	2009	2010
Priorix	16	17	15,7	22,1
MMRVAXPRO	16	19	12,4	16,1
Priorix tetra	14	24	17,7	20,7
Varivax	3	3	13,0	17,6
Varilrix	0	1	0,0	16,7

Le segnalazioni ricevute mostrano alcune differenze tra le reazioni osservate con il tetravalente MPRV e quelle osservate con i trivalenti MPR. In primo luogo si osserva una diversa distribuzione delle reazioni per SOC (Tabella 10) e in secondo luogo la diversa tipologia delle principali reazioni segnalate: febbre, eruzione cutanea ed orticaria per il Priorix; febbre, eruzione cutanea ed eritema per il MMRVAXPRO; febbre, eruzione cutanea e convulsioni febbrili per il Priorix Tetra. La maggiore frequenza di segnalazioni di convulsioni febbrili in seguito a somministrazione di Priorix Tetra potrebbe essere in linea con quanto previsto

nel RCP ma potrebbe anche dipendere dal diverso utilizzo del vaccino per età. Infatti le segnalazioni relative al Priorix Tetra riguardano per il 90% i bambini di età inferiore a 2 anni e per il 10% quelli da 2 ad 11 anni, mentre quelle relative a vaccini trivalenti MPR riguardano solo per il 41-43% i bambini più piccoli.

TABELLA 10

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella). Anni 2009-2010

SOC	% segnalazioni [^]		
	Priorix (MPR)	Priorix tetra (MPR)	MMRVAXPRO (MPR)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	61,5	74,4	61,1
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	39,1	41,0	35,6
Patologie del sistema nervoso	17,3	24,1	15,8
Patologie gastrointestinali	7,8	10,3	7,3
Patologie vascolari	5,0	1,5	6,9
Patologie dell'occhio	5,6	1,5	2,4
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,2	1,0	2,4
Patologie cardiache	-	1,0	1,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2,8	4,1	4,0
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,7	6,7	1,2
Infezioni ed infestazioni	1,7	7,7	3,6
Esami diagnostici	1,1	0,5	1,2
Disturbi psichiatrici	1,7	4,1	2,8
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	2,1	1,2
Patologie renali e urinarie	0,6	0,5	0,4
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1,1	-	-
Disturbi del sistema immunitario	1,1	1,0	0,4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,6	-	1,2
Traumatismo	-	-	0,4
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	-	-	0,4

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Altre due differenze meritano di essere considerate: nei vaccini tetravalenti è stata osservata una maggiore frequenza di segnalazioni di trombocitopenia e atassia rispetto a quelli trivalenti. Riguardo alla trombocitopenia (reazione osservata anche con il ProQuad), il tasso di segnalazione dopo somministrazione di Priorix Tetra è andato nel tempo riducendosi e nei due anni di riferimento è di 2,4 casi x 100.000 dosi. I tassi riscontrati per gli altri vaccini sono nettamente inferiori: 0,16 per il MMRVAXPRO, 0,10 per il Priorix e 0,60 per il Varivax. Analoghe differenze sono state evidenziate relativamente all'insorgenza di atassia (Priorix Tetra: 1,5 casi x 100.000 dosi; MMRVAXPRO: 0,24; Priorix, Varivax e Varilrix: nessun caso segnalato).

Dall'analisi dei casi segnalati si può concludere che il vaccino tetravalente MPRV presenta un profilo di reazioni avverse non esattamente in linea, almeno per frequenza, con i vaccini trivalenti MPR.

I limiti della segnalazione spontanea sono noti: da una parte il numero dei casi segnalati è soggetto ad un tasso non noto di sottosegnalazione, dall'altra manca una esatta valutazione del numero dei soggetti esposti, sia come dato generale che con stratificazione per età. Non è possibile al momento arrivare a conclusioni e questi eventi andranno seguiti nel tempo.

Nel 2010 sono stati inoltre segnalati due casi di paralisi dei nervi cranici dopo vaccinazione MPR. Il primo si riferisce ad una paralisi del VI insorta in una bambina di 5 anni, dopo circa 10 giorni dalla vaccinazione MPR e tetravalente DTP-IPV. Il secondo è stato inserito in rete come un case report di letteratura (16) e si riferisce ad una paralisi parziale del III insorta in un bambino di 20 mesi che, 20 giorni dopo la vaccinazione MPR, ha presentato febbre ed eruzione cutanea risoltasi spontaneamente in un giorno, esotropia all'occhio sinistro (durata 24-48 ore) risoltasi spontaneamente.

Vaccinazione HPV

Nel 2009 e nel 2010 è continuata la campagna vaccinale contro HPV che prevedeva sia l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione (con i vaccini Cervarix e Gardasil) alla coorte di ragazze nel dodicesimo anno di età che l'estensione dell'offerta vaccinale ad altri gruppi di età.

Complessivamente, nel biennio 2009-2010, è stata registrata l'insorgenza di 1087 casi di sospette reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini contro HPV, con differenze marcate dei tassi di segnalazione tra i due prodotti: 118 casi x 100.000 dosi vendute nel 2009 e 158 nel 2010 per il Cervarix; 30 casi x 100.000 dosi vendute nel 2009 e 28 nel 2010 per il Gardasil.

Questa differenza, riscontrata anche attraverso la sorveglianza attiva precedentemente descritta, può essere in parte legata alla diversa attitudine alla segnalazione spontanea nelle Regioni che utilizzano un vaccino piuttosto che l'altro (Figura 3), ma anche a differenze qualitative tra i due prodotti. Le reazioni locali, ed in particolare il dolore nella sede di iniezione, sono riportate più frequentemente dopo la somministrazione di Cervarix; tali reazioni potrebbero essere messe in relazione ad una maggiore reatogenicità locale del vaccino a causa della presenza dell'adiuvante AS04 nella sua composizione.

Inoltre, le numerose segnalazioni di reazioni locali potrebbero spiegare sia la diversa distribuzione percentuale delle segnalazioni per gravità (13,2% di reazioni gravi per il Gardasil rispetto al 5,1% per il Cervarix) che la distribuzione per SOC delle reazioni osservate (Tabelle 11 e 12).

FIGURA 3

Distribuzione delle segnalazioni dopo somministrazione di vaccini contro HPV per regione. Anni 2009-2010

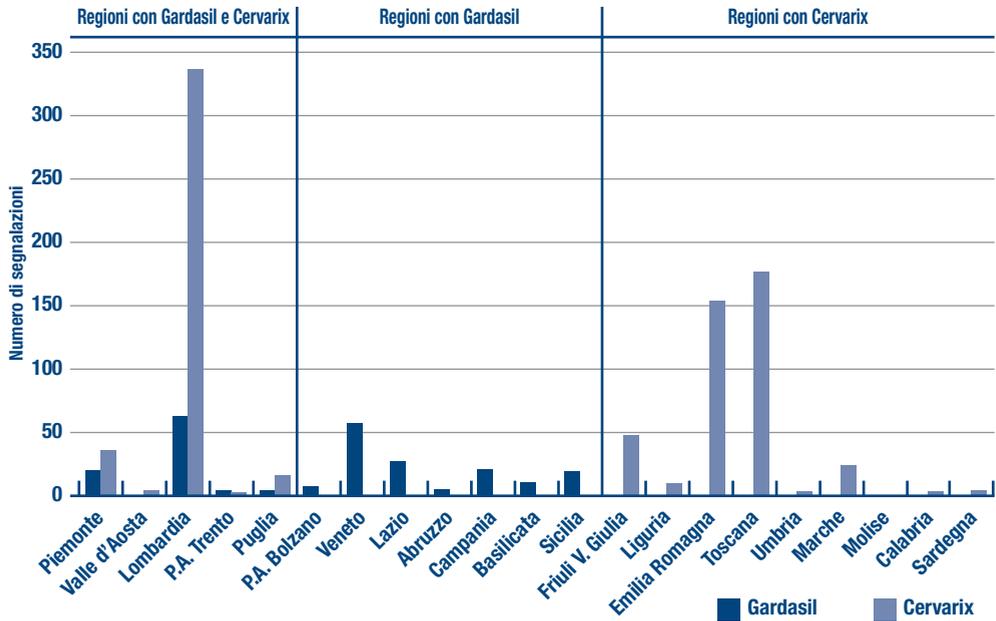


TABELLA 11

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (Gardasil). Anni 2009-2010 - (sono riportate le SOC che presentano più dell'1% di segnalazioni)

SOC	N	% segnalazioni [^]
Patologie del sistema nervoso	114	44,4
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	78	30,4
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	57	22,2
Patologie gastrointestinali	34	13,2
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	24	9,3
Patologie dell'orecchio e del labirinto	10	3,9
Patologie dell'occhio	9	3,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	9	3,5
Patologie cardiache	7	2,7
Patologie vascolari	7	2,7
Patologie del sistema emolinfopoietico	6	2,3
Esami diagnostici	4	1,6
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	4	1,6
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3	1,2

[^] La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

TABELLA 12

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (Cervarix).
Anni 2009-2010 - (sono riportate le SOC che presentano più dell'1% di segnalazioni)

SOC	N	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	610	73,5
Patologie del sistema nervoso	300	36,1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	148	17,8
Patologie gastrointestinali	123	14,8
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	93	11,2
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	19	2,3
Patologie vascolari	17	2,0
Infezioni ed infestazioni	15	1,8
Patologie dell'orecchio e del labirinto	13	1,6
Patologie dell'occhio	9	1,1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	8	1,0

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

La SOC coinvolta con maggiore frequenza dopo somministrazione di Gardasil è rappresentata dal sistema nervoso e la reazione più frequente è la cefalea. Nel primo semestre del 2009 sono stati segnalati alcuni casi di patologia demielinizzante insorta dopo la somministrazione di Gardasil in 4 ragazze di età compresa tra i 14 e i 26 anni; tre casi provenivano dalla stessa Regione. A seguito di queste segnalazioni, sono state avviate le attività necessarie all'approfondimento del potenziale segnale attraverso indagini cliniche, epidemiologiche e controlli sui lotti utilizzati; è stata anche valutata la documentazione disponibile proveniente dalla letteratura scientifica, dei rapporti di altre autorità e della documentazione fornita dalla ditta. È stato istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare, completo di esperti in neurologia ed epidemiologia ed è stato redatto un rapporto specifico. Al termine della valutazione, condotta sia a livello nazionale che europeo, il segnale non è stato confermato.

La maggior parte degli eventi avversi in seguito a vaccinazione contro HPV è stata osservata nella fascia di età a cui è rivolta la vaccinazione. Nella tabella 13 viene riportato il numero di segnalazioni spontanee per vaccino e per età (in tre segnalazioni non è stato specificato il nome commerciale del vaccino usato).

TABELLA 13

Distribuzione delle segnalazioni per vaccino e per età (vaccinazione anti HPV).
Anni 2009-2010

Fascia di Età (anni)	Numero di segnalazioni	
	Cervarix	Gardasil
<12	519	136
da 12 a 17	301	96
≥18	9	24

Nel 2010 sono stati segnalati due casi di pancreatite dopo vaccinazione con Gardasil: il primo caso si riferisce ad una ragazza di 13 anni che ha manifestato i primi sintomi quali nausea, dispepsia, diarrea e sudorazione profusa, il giorno successivo alla vaccinazione; dopo un lieve miglioramento, a causa di nuove scariche diarroiche, nausea e malessere è stata ricoverata con diagnosi di pancreatite 5 giorni dopo la vaccinazione. Il secondo è un caso di pancreatite acuta manifestatasi in una bambina di 11, anni tre settimane dopo la somministrazione della prima dose di Gardasil (Appendice 3).

Un caso di epatite autoimmune dopo somministrazione di Cervarix è stato invece inserito nella RNF, come case report di letteratura (17).



Segnalazioni di reazioni avverse
dopo vaccinazione antinfluenzale
stagionale e pandemica

Vaccinazione antinfluenzale stagionale

Da quando è stata attivata la Rete Nazionale di FV nel 2001 e fino al 2008 il numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini antinfluenzali è stato piuttosto contenuto poiché sono state inserite in rete poco più di un centinaio di segnalazioni per ogni stagione a fronte di una popolazione di oltre 11 milioni di soggetti vaccinati ogni anno. Tale stima è stata effettuata in base alle coperture vaccinali pubblicate dal Ministero della Salute.

Nel 2009, con l'inizio della pandemia influenzale da virus A/H1N1 è stata posta particolare attenzione alla segnalazione spontanea e sono stati numerosi gli interventi di sensibilizzazione effettuati per favorire il monitoraggio delle segnalazioni di reazioni avverse e degli eventi di interesse dopo somministrazione di vaccino pandemico. Di conseguenza, si è osservato un effetto di trascinamento anche sul monitoraggio degli altri vaccini ed in particolare dei vaccini antinfluenzali stagionali le cui segnalazioni sono più che raddoppiate rispetto alle stagioni precedenti. L'aumento del numero di segnalazioni risulta più contenuto nella stagione successiva (2010/2011), pur mantenendosi al di sopra della media delle segnalazioni degli anni precedenti (Tabella 14). Considerato che la composizione dei vaccini antinfluenzali può differire da un anno all'altro, va precisato che le analisi relative a questi vaccini vengono effettuate per stagione e non per anno solare, pertanto nella tabella 14 sono inclusi anche casi di reazioni insorte nei primi mesi del 2011 e relative a soggetti vaccinati nella stagione 2010-2011.

TABELLA 14

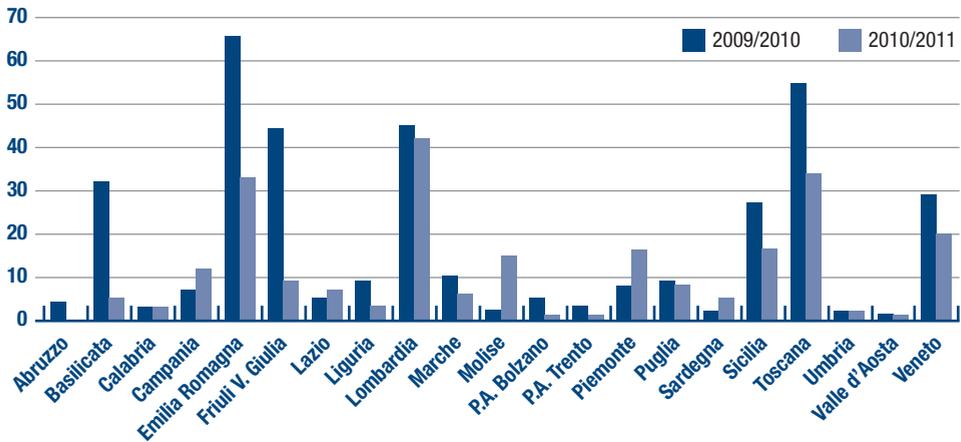
Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali
Stagioni 2009/2010-2010/2011

Fascia di età (anni)	2009/2010			2010/2011		
	Totali	n. gravi	% gravi	Totali	n. gravi	% gravi
< 2	10	2	20,0	-	-	-
2-11	48	5	10,4	26	3	11,5
12-17	11	4	36,4	3	-	-
18-65	198	32	16,2	126	22	17,5
>65	127	34	26,8	152	48	31,6
Totale	394	77	19,5	307	73	23,8

La riduzione di segnalazioni post pandemia è stata osservata nella maggior parte delle regioni italiane, con pochissime eccezioni, come evidenziato nella Figura 4 in cui vengono confrontati i dati delle segnalazioni nelle ultime due stagioni (calcolate come periodo che va da settembre al 20 febbraio dell'anno successivo).

FIGURA 4

Distribuzione regionale delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali. Stagioni 2009/2010-2010/2011



Circa il 33% delle segnalazioni della stagione 2009-2010 ed il 22% di quella 2010-2011 riguarda i vaccini adiuvati e virosomiali; mentre la distribuzione per classi sistemiche organiche è quasi del tutto sovrapponibile nelle due stagioni di riferimento (Tabella 15).

TABELLA 15

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antinfluenzale stagionale). Stagioni 2009/2010-2010/2011

SOC	% segnalazioni [^]	
	2009/2010	2010/2011
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	56,3	63,8
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	16,0	23,8
Patologie del sistema nervoso	26,6	19,9
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	19,3	10,7
Patologie gastrointestinali	11,9	7,8
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	11,7	6,2
Patologie vascolari	3,0	5,5
Infezioni ed infestazioni	3,3	2,9
Esami diagnostici	1,3	2,3
Disturbi psichiatrici	1,3	2,0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0,5	1,6
Patologie dell'occhio	1,8	1,3
Patologie dell'orecchio e del labirinto	2,0	1,3
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,5	1,3
Disturbi del sistema immunitario	0,5	1,0
Patologie cardiache	2,8	0,7
Patologie del sistema emolinfopoietico	4,6	0,7
Patologie renali e urinarie	1,0	0,7
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,3	0,3
Patologie endocrine	0,0	0,3
Patologie epatobiliari	0,3	0,3

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Gli eventi avversi segnalati più frequentemente, anche se con diversi ordini di frequenza nelle due stagioni, sono stati febbre, dolore, eritema orticaria, astenia, reazioni locali variamente descritte, artralgia, mialgia, cefalea e malessere. Le reazioni segnalate sono essenzialmente attese e riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei vaccini antinfluenzali.

Tra le reazioni gravi rientrano i casi di GBS che in passato sono stati segnalati in numero variabile nel corso delle diverse campagne vaccinali; i valori più bassi si sono registrati nel 2003, nel 2005 e nel 2008 e nelle ultime due campagne vaccinali sono stati rispettivamente 18 e 9. La GBS è prevista nel RCP dei vaccini stagionali, tuttavia un nesso causale non è stato inequivocabilmente definito, né con la vaccinazione antinfluenzale, né con l'influenza stessa (e quindi con il ceppo virale circolante nella specifica stagione). Nel 2010, per cercare di chiarire la possibile associazione tra vaccinazione influenzale ed insorgenza di GBS, l'AIFA ha finanziato uno studio osservazionale che è attualmente in corso in sei Regioni italiane.

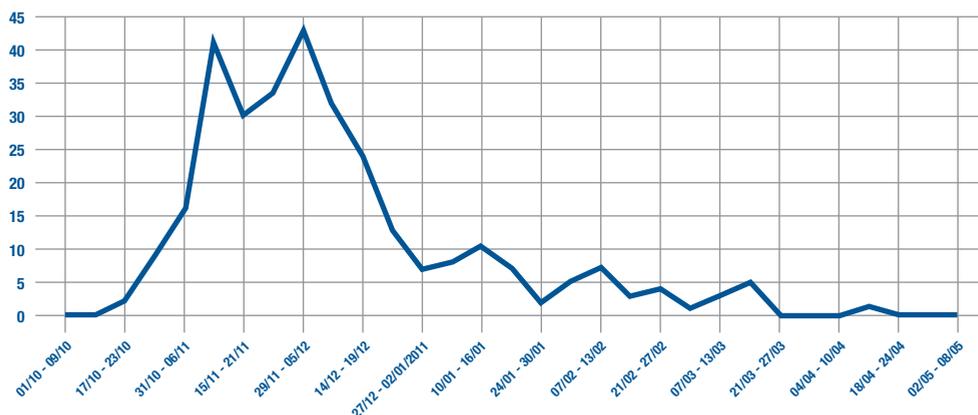
In generale si può dire che il monitoraggio degli eventi avversi a vaccinazione antinfluenzale ha delle criticità aggiuntive rispetto alla sorveglianza post-marketing degli altri vaccini, legate ad alcune peculiarità:

- a differenza della maggior parte dei vaccini l'antinfluenzale, oltre che agli anziani, è offerto a soggetti affetti da diverse patologie croniche e difficilmente si riesce a conoscere le dimensioni della popolazione delle singole categorie, previste dalla Circolare emanata annualmente dal Ministero della Salute. In caso di reazioni avverse dunque non è possibile conoscere la specifica popolazione esposta e spesso neanche stimarla;
- a differenza della maggior parte dei vaccini, la vaccinazione antinfluenzale è offerta alle gestanti ed anche in questo caso è difficile conoscere la dimensione della popolazione esposta e ancor meno conoscere la stratificazione per periodo di gestazione;
- a differenza della maggior parte dei vaccini, tutto il programma vaccinale viene svolto nell'arco di alcune settimane ed anche le segnalazioni devono essere effettuate e valutate in breve tempo. Solo in tal modo è possibile intervenire sul programma vaccinale, qualora necessario. Nella Figura 5 viene riportato l'andamento settimanale delle segnalazioni nella stagione antinfluenzale 2010-2011;
- a differenza della maggior parte dei vaccini, i dati delle vaccinazioni antinfluenzali effettuate spesso non sono registrati. In molte realtà tali vaccinazioni non sono effettuate nei centri vaccinali ma dai medici di medicina generale; spesso lo stesso soggetto vaccinato non è a conoscenza del tipo di vaccino ricevuto. Vengono quindi a mancare i dati sulla reale esposizione ed anche le coperture vaccinali sono fornite molti mesi dopo la conclusione della campagna vaccinale;
- a differenza della maggior parte dei vaccini, è più complicato risalire al numero di lotto in caso di eventi avversi.

In conclusione, il monitoraggio degli eventi avversi della vaccinazione antinfluenzale è quello che maggiormente risente dei problemi organizzativi e della mancanza di integrazione con la sanità pubblica, al punto tale da rischiare di inficiare il monitoraggio stesso. Si pensi, a titolo di esempio, che durante la campagna vaccinale in corso di pandemia influenzale non è stato possibile conoscere l'esposizione stratificata per diverse fasce di età o per specifiche patologie che rappresentano condizioni di rischio.

FIGURA 5

Numero di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino antinfluenzale per settimana.
Stagione 2010/2011



Vaccinazione antinfluenzale pandemica

Nel 2009 è stata dichiarata la pandemia influenzale da virus A/H1N1, per la cui prevenzione è stata raccomandata la vaccinazione con vaccino pandemico dando priorità alle categorie di soggetti di pubblica utilità e di soggetti con particolari condizioni cliniche di rischio. Essendo limitate le informazioni disponibili sulla sicurezza del vaccino pandemico, particolare attenzione è stata rivolta al monitoraggio del vaccino ed alla possibile insorgenza di eventi avversi di speciale interesse (AESI) quali neuriti, convulsioni, anafilassi, encefaliti, vasculiti, GBS, paralisi di Bell, patologie demielinizzanti e fallimenti vaccinali. È stato quindi predisposto un piano nazionale di farmacovigilanza durante la pandemia influenzale e tutte le attività di monitoraggio sono state potenziate. Ad esempio, l'analisi dei segnali è stata effettuata settimanalmente in collaborazione con i CRFV ed è stato reso pubblico sul sito web dell'AIFA un report settimanale di aggiornamento sull'andamento delle segnalazioni a vaccino pandemico. Per la prima volta è stato possibile valutare i casi segnalati avendo a disposizione settimanalmente i dati di esposizione, sia pure per macroaggregazioni (ad esempio pazienti a rischio da 6 mesi a 65 anni). Alla data del 9 maggio 2010 i soggetti vaccinati risultavano essere 871.277 di cui 23.016 gestanti al secondo-terzo mese di gravidanza (18).

Complessivamente sono stati segnalati 1304 casi di sospette reazioni avverse: 1012 (78%) negli adulti, 194 (15%) nei bambini fino a 11 anni, 57 (4%) negli adolescenti tra 12 e 17 anni, 39 (3%) negli anziani (in due segnalazioni l'età non è stata precisata). Nella maggioranza dei

6. Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale e pandemica

casi (87%) si è trattato di reazioni non gravi, 98 (8%) segnalazioni sono state definite gravi (in 67 segnalazioni la gravità non è stata riportata).

Trentacinque segnalazioni sono riferite a gestanti sottoposte a vaccinazione pandemica: anche in questo gruppo di popolazione la maggioranza delle reazioni è stata non grave (23 casi), in 2 la gravità non è stata definita e 10 sono stati i casi gravi.

Al momento della segnalazione, in 1038 schede, è stata riportata la guarigione della reazione o il suo miglioramento; in 172 schede il paziente non era ancora guarito e in 91 segnalazioni l'esito non era noto. Sono stati riportati tre decessi in soggetti con condizioni cliniche preesistenti.

La distribuzione per classe sistemico organica è riportata nella Tabella 16; le prime cinque reazioni in ordine di frequenza sono state febbre, cefalea, dolore in sede di vaccinazione artralgia e mialgia.

TABELLA 16

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino antinfluenzale pandemico). Stagione 2009/2010

SOC	% segnalazioni [^]
	2009/2010
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	55,5
Patologie del sistema nervoso	33,4
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	20,5
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	13,9
Patologie gastrointestinali	13,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	10,6
Patologie vascolari	4,6
Infezioni ed infestazioni	4,4
Patologie dell'occhio	2,7
Patologie cardiache	2,6
Disturbi psichiatrici	2,1
Patologie dell'orecchio e del labirinto	2,1
Patologie del sistema emolinfopoietico	2,1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,2
Esami diagnostici	0,9
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0,5
Disturbi del sistema immunitario	0,3
Patologie renali e urinarie	0,2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,2
Circostanze sociali	0,1
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,1
Patologie epatobiliari	0,1

[^] la percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi appartenenti a SOC diverse

Le AESI segnalate sono state: 7 convulsioni, 3 casi di GBS ed 1 caso di Miller Fisher, 2 neuriti, 1 shock anafilattico, 1 vasculite ed un caso di vaccinazione inefficace. A livello nazionale le reazioni avverse segnalate dopo somministrazione di Focetria (unico vaccino pandemico utilizzato in Italia) sono state praticamente sovrapponibili a quelle osservate dopo la somministrazione dei vaccini anti-influenzali stagionali.

La vaccinazione pandemica non ha determinato particolari problemi sul fronte della sicurezza, ma è stata un'opportunità unica per mettere in luce forze e debolezze dei sistemi di sorveglianza e non solo in Italia. A livello nazionale un punto di forza è stata la capacità del sistema di sorveglianza di fronteggiare adeguatamente una situazione improvvisa: avviando la formazione per gli operatori, facilitando la segnalazione, apportando prontamente le modifiche alla Rete Nazionale per consentire l'acquisizione rapida dei dati, sia pure parziali, di eventuali reazioni avverse, valutando le segnalazioni e fornendo un costante aggiornamento sui casi segnalati per tutta la durata della campagna vaccinale. La maggiore criticità invece riguarda ancora una volta la non adeguata interazione farmacovigilanza/sanità pubblica. L'esperienza vissuta durante la pandemia influenzale ha messo in luce la mancanza un'infrastruttura che consenta, in caso di necessità, di accedere rapidamente ai database aggiornati relativi alle ospedalizzazioni (per esempio le SDO), ai dati delle vaccinazioni, ai dati demografici e ai dati di prescrizione. In ogni caso la situazione creatasi durante la pandemia ha permesso di prendere atto delle carenze del sistema e di mettere in moto elementi di cambiamento già nel corso del 2011.



Altre vaccinazioni nell'adulto

Escludendo i vaccini somministrabili anche agli adulti e di cui si è già riferito in precedenza, le tipologie di vaccini per i quali, nel biennio 2009-2010 sono pervenute più di 10 segnalazioni in soggetti di età uguale o superiore a 18 anni sono riportate nella Tabella 17.

TABELLA 17

Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini negli adulti.
Anni 2009-2010

Tipo di vaccino	N. segnalazioni
Vaccini differici adsorbiti/tetnici adsorbiti	130
Vaccino pneumococcico	101
Vaccini tetnici adsorbiti	79
Vaccino epatitico b (incluso vaccino da DNA ricombinante)	55
Vaccino febbre gialla vivo	43
Vaccino differico adsorbito/pertossico adsorbito/tetnico adsorbito	14
Vaccino rabbico uso umano da colture cellulari	14
Vaccino tifoideo vivo uso orale	14
Vaccino rubeolico vivo attenuato	13
Vaccino epatitico a	12
Vaccino epatite a inattivato/epatite b da DNA ricombinante	11

A prescindere dall'età, si tratta in maggioranza di casi non gravi e generalmente con una distribuzione delle reazioni in tre principali classi sistemico organiche variamente ordinate per frequenza a seconda del vaccino coinvolto: Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo e Patologie del sistema nervoso. Fanno eccezione il vaccino anti-epatite B, quello contro la rabbia ed il vaccino tifoideo, per i quali la terza SOC in ordine di frequenza è rappresentata dalle reazioni gastrointestinali ed il vaccino antipneumococco per il quale, al terzo posto, risultano segnalate le reazioni relative alle Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo.

Infine il vaccino contro la rosolia si distingue per la distribuzione delle reazioni, che vede al primo posto un interessamento della SOC Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo.

Un discorso a parte va fatto per il vaccino antipneumococco -23 valente, autorizzato a partire dai due anni di età, per il quale è stato osservato un aumento del tasso di segnalazione negli ultimi 3 anni con valori che vanno da 10 x 100.000 dosi nel 2008 a 20 nel 2010. Le reazioni osservate afferiscono essenzialmente alla classe delle Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (94,5% nel 2010), seguite da reazioni a carico della cute (14,5%) e dell'apparato muscolo scheletrico (10,9%). La reazione riportata più frequentemente è l'edema (a volte imponente) dell'arto in cui è stato somministrato il vaccino.



Conclusioni

La sorveglianza degli eventi avversi dopo immunizzazione è un'attività svolta costantemente, divenuta nel tempo più complessa per il crescente numero di vaccini utilizzati, per le frequenti co-somministrazioni, ma anche per il miglioramento e l'incremento dell'attività di segnalazione a livello nazionale. Richiede, tuttavia una maggiore interazione tra gli attori a vario titolo coinvolti ed una maggiore sinergia degli interventi. Conoscere solo i dati delle segnalazioni di eventi avversi non è sufficiente a garantire l'efficienza del sistema. È necessaria una maggiore e rapida disponibilità di dati accessori per la valutazione delle reazioni osservate, come i dati di esposizione o i dati di ospedalizzazione per alcune tipologie di eventi. In particolare, per alcune vaccinazioni il quadro di insieme dovrebbe essere completato anche dalla disponibilità dei dati di effectiveness e di monitoraggio dei sierotipi circolanti a causa del fenomeno del replacement dei ceppi inseriti in un vaccino.

La sorveglianza costante non solo garantisce la pronta adozione di interventi cautelativi in caso di insorgenza di problemi di sicurezza con uno specifico vaccino, ma potrebbe avere anche ricadute positive in termini di maggiore adesione ai programmi vaccinali in corso, legata alla consapevolezza dell'esistenza di un sistema che monitora la sicurezza dei vaccini e quindi quella dei vaccinati.

Per aumentare tale consapevolezza e la fiducia che ne consegue da parte dei cittadini è fondamentale una maggiore diffusione delle informazioni di ritorno, in primo luogo agli operatori sanitari, che con le loro segnalazioni alimentano il sistema.

Appendice

Vaccinazioni dell'età pediatrica: coperture vaccinali

Coperture vaccinali* (per 100 abitanti, calcolate sui riepiloghi inviati dalle regioni e PP.AA) per Regione e tipo di vaccino.

Anno 2009

	Polio	DTP	DT-DTP	HBV	M-MPR-MPRV	Hib
Piemonte	96,5	96,3	96,5	96,3	93,1	93,7
Valle d'Aosta	95,5	95,1	95,7	95,4	87,8	94,8
Lombardia	97,3	97,0	97,3	97,1	94,8	95,9
Bolzano-Bozen	88,9	88,4	88,8	88,3	70,8	88,8
Trento	96,4	96,2	96,4	95,9	88,5	94,9
Veneto	96,6	96,4	96,6	90,6	93,0	95,8
Friuli V. Giulia	96,2	96,0	96,3	95,9	91,4	95,2
Liguria	96,3	96,3	96,3	96,2	87,9	95,9
Emilia-Romagna	97,3	97,1	97,4	97,1	93,9	96,5
Toscana	96,7	96,8	96,8	96,7	92,7	95,8
Umbria	97,3	97,3	97,3	97,3	95,2	97,3
Marche	97,8	97,7	97,8	97,7	92,4	97,4
Lazio	96,6	96,5	96,5	98,4	89,6	96,3
Abruzzo	97,6	97,6	97,6	97,6	92,2	97,5
Molise	94,6	94,6	94,6	94,6	88,8	94,6
Campania	94,6	94,6	94,6	94,4	86,9	94,4
Puglia	97,0	97,0	97,0	97,0	92,3	97,0
Basilicata	98,9	98,9	98,9	98,9	90,2	98,9
Calabria	94,5	94,5	94,5	94,5	85,4	94,5
Sicilia	95,9	95,9	95,9	95,9	86,8	95,9
Sardegna	96,7	96,7	96,7	96,7	95,5	96,7
TOTALE	96,1	96,0	96,2	95,8	89,9	95,6

Coperture vaccinali* (per 100 abitanti, calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni) per anno e tipo di vaccino.

Anni 2000-2009

Anno	Polio	DT	DTP	DT-DTP	HBV	M	MPR	M-MPR	Hib
2000	96,6	4,9	87,3	95,3	94,1	-	74,1	74,1	54,7
2001	95,8	2,7	93,3	95,9	94,5	0,8	96,1	76,9	70,2
2002	95,9	3,9	92,9	96,8	95,4	1,0	79,8	80,8	83,4
2003	96,6	1,0	95,8	96,6	95,4	1,6	82,0	83,9	90,4
2004	96,8	2,6	94,0	96,6	96,3	0,4	85,1	85,7	93,8
2005	96,5	1,5	94,7	96,2	95,7	0,1	82,7	87,3	94,7
2006	96,5	1,4	96,2	96,6	96,3	1,5	88,2	88,3	95,5
2007	96,7	0,3	96,5	96,7	96,5	0,2	89,6	89,6	96,0
2008	96,3	0,6	96,1	96,7	96,1	0,4	89,7	90,1	95,7
2009	96,1	0,1	96,0	96,2	95,8	0,1	86,4	89,9	95,6

*dati di copertura al 24° mese per: cicli completi (3 dosi) di DT, DTP, Epatite B, Polio, Hib e per una dose di MPR

Fonte: elaborazioni del Ministero della Salute - DG prevenzione Sanitaria - Ufficio V - Malattie Infettive e Profilassi Internazionale

Elenco dei vaccini utilizzati nel biennio per la prevenzione delle malattie infettive (Fonte: database tracciatura)

ATC	Tipo vaccino	Dosi 2009 (x 1000)	Dosi 2010 (x 1000)
J07A	DT	556,2	513,0
	DTP	427,3	253,5
	Vaccino colerico	38,7	43,3
	Vaccino haemophilus influenzae b	9,7	8,8
	Vaccino meningococcico	273,0	265,0
	Vaccino meningococcico gruppo c	416,5	436,2
	Vaccino pneumococcico	1746,8	1721,4
	Vaccino tetanico	425,9	410,6
	Vaccino tifoideo	184,1	167,5
J07B	HPV	739,9	749,7
	IPV	53,2	32,8
	MPR	1128,2	1054,8
	MPR-Varicelloso	114,7	210,1
	Vaccino della febbre gialla	44,8	32,1
	Vaccino encefalite giapponese	0,0	2,2
	Vaccino epatitico a	231,1	216,6
	Vaccino epatitico a+vaccino epatitico b (dna r)	38,3	32,5
	Vaccino epatitico b (dna r)	243,4	215,9
	Vaccino influenzale adiuvato con virosoma	5918,8	4380,9
	Vaccino influenzale inattivato	2407,1	3093,5
	Vaccino influenzale inattivato antigene di superficie	1088,5	538,4
	Vaccino influenzale virione split inattivato	0,0	700,6
	Vaccino influenzale virus frammentato	510,0	1610,8
	Vaccino rabbico	8,0	9,7
	Vaccino rotavirus	18,4	13,7
	Vaccino varicelloso	142,1	108,5
J07C	DT-IPV	9,5	10,5
	DTP-IPV	278,1	516,2
	DTP-IPV-HBV-Hib	1422,3	1479,6
	DTP-IPV-Hib	7,1	6,1

Esempi di analisi dei segnali

Esempio 1: Gardasil – Pancreatite

Associazione

VACCINO **Gardasil** REAZIONE **Pancreatite**
 PRR **38,05** (IC 95% 6,38 - 227,01) ANNO **2010**

L'associazione è:	NO	SI
Attesa per il vaccino (RCP nome commerciale)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Attesa per le caratteristiche del vaccino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Documentata in letteratura (referenze)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Bibliografia: Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA 2009;302(7): 750-757.

Sintesi dei casi

#	Età	Anno reazione	AEFI codificato	Intervallo reazione (gg.)	Fonte	Follow-up
1	13 anni	2010	pancreatite	1	medico	no
2	11 anni	2010	pancreatite acuta	21	medico ospedaliero	si

Numero totale di casi: 2 (di cui 2 con unico vaccino sospetto)

Distribuzione per sesso: 0 Maschi e 2 Femmine

Numero di casi per Regione: 1 Regione Lazio; 1 Regione Lombardia

Nesso di causalità

Possibile: 1 (#2)

Non classificabile: 1 (#1)

Esito reazione

Risolta: 1 (#2)

Sconosciuto: 1 (#1)

Valutazione segnale

Data la presenza al 13/04/2011 di 6 casi di pancreatite temporalmente associata alla somministrazione di Gardasil nel database del VAERS successivi all'analisi di Slade et al., proponiamo che il **segnale** sia posto **in monitoraggio**.

Esempi di analisi dei segnali (segue)

Esempio 2: IPV – Encefalite

Associazione

VACCINO **Polio tipo Salk** (Poliovax-In, Imovax Polio) REAZIONE **Encefalopatia**
 PRR **5,7** (IC 95% 2,1 - 15,5) ANNO **2010**

L'associazione è:	NO	SI
Attesa per il vaccino (RCP nome commerciale)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Attesa per le caratteristiche del vaccino	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Documentata in letteratura (referenze)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Bibliografia: Baguley DM, Glasgow GL. Subacute sclerosing panencephalitis and Salk vaccine. Lancet. 1973;2(7832):763-5.

Sintesi dei casi

#	Età	Anno Reazione	AEFI codificato	Vaccini somministrati	Intervallo reazione (gg.)	Follow-up
1	2 anni	2003	convulsioni, encefalite, febbre	Morupar Imovax Polio	10	no
2	6 mesi	2003	encefalite, convulsioni febbrili	DTP, IPV, Hib	1	si
3	2 anni	2004	autismo, encefalite post vaccinica, encefalopatia, malattia autoimmune non classificata altrove	MMR11 Poliovax-In Pentavac Polioral	243 (MMR11) 917 (Poliovax-In) 852 (Pentavac) 635 (Polioral)	si
4	6 anni	2010	cianosi labiale, perdita di coscienza, contrazione muscoloscheletrica	Imovax polio Boostrix	0	si

Nella segnalazione #2 sono stati erroneamente codificati i vaccini somministrati, in quanto il follow-up riporta la somministrazione di un unico vaccino esavalente non specificato.

Nel RMR è presente un caso di encefalopatia nel 2010. La segnalazione #4 è risultata l'unica segnalazione riguardante la SOC "patologie del sistema nervoso" inserita nel 2010 e non è un caso di encefalopatia.

Numero totale di casi: 2 (#1 e #3), di cui 0 con unico vaccino sospetto

Distribuzione per sesso: 0 Maschi e 2 Femmine

Numero di casi per Regione: 1 Regione Campania; 1 Regione Piemonte

Nesso di causalità

Improbabile: 1 (# 1)

Non correlato: 1 (# 3)

Esito reazione

Non ancora risolta: 1 (# 3)

Sconosciuto: 1 (# 1)

Valutazione segnale

Sulla base dell'associazione temporale e della co-somministrazione di vaccini potenzialmente correlabili all'insorgenza di encefalopatia nei due casi presi in considerazione, il segnale viene considerato da archiviare.

Calendario nazionale delle vaccinazioni per l'infanzia e l'adolescenza

Vaccino	Età													
	Nascita	Mesi										Anni		
		3 ¹	4	5	6	11	13	15	24	36	5-6	11-12	14-15	
Difterite - Tetano - Pertosse		DTaP		DTaP		DTaP						DTaP	Tdap	
Poliomelite		IPV		IPV		IPV						IPV		
Epatite B	HB ²	HB		HB		HB								
Haemophilus Influenzae b		Hib		Hib		Hib								
Morbillo - Parotite - Rosolia								MPR1 ⁴				MPR2 ⁵		
Pneumococco		PCV ⁶												
Meningococco C		Men C ⁶												
Varicella								Varicella ⁷				Varicella ⁸		

LEGENDA

DTaP: vaccinazione antidifterico-tetanico-pertossica

Tdap: vaccino difto-tetanico-pertossico acellulare per adulti

IPV: vaccino antipoliomielitico iniettabile - inattivato

HB: vaccino anti epatite B

Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae b

MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia

PCV: vaccino pneumococcico coniugato eptavalente

Men C: vaccino meningococcico C coniugato

NOTE

- Per terzo mese di vita si intende il periodo che intercorre dal compimento del 61° giorno di vita fino al 90° giorno di vita, ovvero dal compimento della 8a settimana di vita fino alla 12a settimana di vita.
- Nei nati da madre HBsAg positiva si somministrano contemporaneamente, entro 12-24 ore dalla nascita ed in siti separati, la prima dose di vaccino (HB) e una dose di immunoglobuline specifiche anti-epatite B (HBIG). Il ciclo va completato da una seconda dose a 4 settimane dalla prima, da una terza dose dopo il compimento dell'ottava settimana (può coincidere con la prima somministrazione del ciclo normale) e da una quarta dose all'11° mese (può coincidere con la 3a dose del ciclo normale).
- Vaccino pneumococcico coniugato eptavalente: programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato; per gli altri soggetti vaccinazione in base a specifici programmi regionali.
- È possibile la co-somministrazione al 13° mese della prima dose del vaccino MPR e della terza dose dei vaccini DTaP, IPV, HB e Hib.
- MPR2: seconda dose ovvero dose di recupero (Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita - G. U. s. g. n. 297 – suppl. ord. N. 195 del 23/12/03).
- Vaccino meningococcico C coniugato: programmi di ricerca attiva e vaccinazione dei soggetti a rischio elevato; per gli altri soggetti vaccinazione in base a specifici programmi regionali.
- Varicella: limitatamente alle Regioni con programmi vaccinali specifici in grado di garantire coperture superiori all'80%.
- Varicella: programmi di ricerca attiva e vaccinazione degli adolescenti con anamnesi negativa per varicella.

Fonte: Piano nazionale vaccini 2005-2007
(c.c. - Redazione Ministerosalute.it - 6 settembre 2006)
DATA PUBBLICAZIONE: 05 settembre 2006

Le Vaccinazioni nell'adulto

Per quanto riguarda la popolazione adulta, alcune vaccinazioni sono obbligatorie per determinate categorie di persone e di lavoratori:

- La [vaccinazione antitetanica](#) è obbligatoria, oltre che per tutti gli sportivi affiliati al CONI, per i lavoratori agricoli, i metalmeccanici, gli operatori ecologici, gli stradini, i minatori e gli sterratori etc., secondo l'elenco riportato nella Legge del 5 marzo 1963, n. 292.
Il DPR n. 464 del 7 novembre 2001 ha modificato la cadenza con cui effettuare i richiami periodici della vaccinazione.
- Le [vaccinazioni antimeningococcica, antitifida, antidiftotetica, antimorbillo-parotite-rosolia](#) sono obbligatorie per tutte le reclute all'atto dell'arruolamento (Decreto del Ministro della Difesa del 19 febbraio 1997).
La vaccinazione antitifida era obbligatoria per gli addetti ai servizi di approvvigionamento idrico, ai servizi di raccolta e distribuzione del latte, ai servizi di lavanderia, pulizia e disinfezione degli ospedali, per le reclute, e per altri lavoratori, ma tale obbligo è cessato con l'abrogazione del DCG. 2 dicembre 1926 e dell'art. 38 del DPR. 26 marzo 1980 n. 327, ad opera rispettivamente dell'art. 32 della Legge 27 dicembre 1997, n. 449 e dell'art. 93 della Legge 27 dicembre 2000, n. 388; l'art. 93 della legge 388/2000, comunque, conferisce alle Regioni, in casi di riconosciuta necessità e sulla base della situazione epidemiologica locale, la possibilità di disporre l'esecuzione della vaccinazione antitifida in specifiche categorie professionali.
- La [vaccinazione antitubercolare](#) (BCG) era obbligatoria, secondo la legge 14 dicembre 1970 n. 1008, per il personale medico ed infermieristico, per le persone conviventi con soggetti affetti da tubercolosi, per i ragazzi di età di compresa tra 5 e 15 anni residenti in zone depresse ad elevata morbosità tubercolare (indice tubercolinico maggiore del 5% nei bambini di 6 anni), per le reclute all'atto dell'arruolamento.
Il DPR n. 465 del 7 novembre 2001, emanato ai sensi dell' art. 93 della Legge 27 dicembre 2000, n. 388, ha stabilito che la vaccinazione antitubercolare è ora obbligatoria soltanto per il personale sanitario, gli studenti in medicina, gli allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multifarmacoresistenti, oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

Bibliografia

1. Comitato operativo studio Hera. Sorveglianza post-marketing delle vaccinazioni nei primi due anni di vita (1999-2004). RAPPORTI ISTISAN 07/34
2. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini: i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. BIF XIV N.1 2007 pag 17-21
3. Vaccinazione HPV: analisi delle segnalazioni di eventi avversi nel 2008. BIF XV N.6 2008 pag 259-260
4. Segnalazioni reazioni avverse a vaccino pandemico BIF XVI N.4 2009;
www.agenziafarmaco.it
5. Reazioni 16/2010
www.agenziafarmaco.it
6. Accordo Stato-Regioni
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/fondi-regionali-di-farmacovigilanza-0>
7. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 (Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE)
8. Adverse events following immunization (AEFI): Causality Assessment.
http://whqlibdoc.who.int/aide-memoire/a87773_eng.pdf
9. Piano Nazionale di Farmacovigilanza per il monitoraggio della sicurezza dei vaccini pandemici e dei farmaci in corso di pandemia influenzale.
www.agenziafarmaco.it
10. Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Effectiveness and safety of the A-H1N1 vaccine in children: a hospital-based case-control study. *BMJ Open* 2011;2:e000167. doi:10.1136/bmjopen-2011-000167
11. ABC Tool Brighton Collaboration.
<http://brightoncollaboration.org/public>
12. Ordinanza 11 settembre 2009 Misure urgenti in materia di profilassi vaccinale dell'influenza pandemica A(H1N1). (09A11292) (G.U. Serie Generale n. 223 del 25 settembre 2009)
13. Falcini F. et al. Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas. *Pediatric Rheumatology* 2011; 9:17
14. Tamburini G., Strinati R. Kawasaki disease in north-east Italy. *Lancet* 1983; 321:822-3
15. Guideline on the conduct of Pharmacovigilance for vaccines for pre- and post-exposure prophylaxis against infectious diseases. (Doc. Ref. Emea/Chmp/Phwvp/503449/2007)
16. Manzotti F. et al. Partial third nerve palsy after Measles Mumps Rubella vaccination. *Italian Journal of Pediatrics* 2010; 36:59
17. Della Corte C. et al. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11 yr old girl. *Vaccine* 2011; 29:4654-6
18. FluNews n. 28 3-9 maggio 2010
http://www.epicentro.iss.it/focus/h1n1/pdf/flunews/FluNews_28.pdf

Finito di stampare:
Novembre 2011



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA