

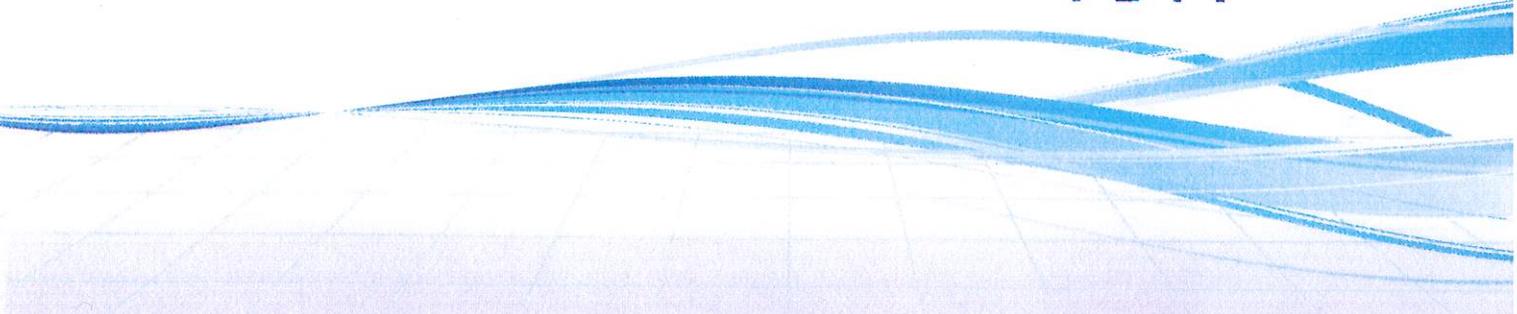
**Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini in Italia**

2011



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA



Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2011

A cura di:

Carmela Santuccio, Francesco Trotta, Patrizia Felicetti (AIFA– Ufficio di Farmacovigilanza)
Roberto Da Cas, Francesca Menniti-Ippolito, Roberto Raschetti, Stefania Salmaso,
Stefania Spila Alegiani (ISS – CNESPS)

PREFAZIONE

A seguito della pubblicazione del primo Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia avvenuta a novembre dello scorso anno, si è deciso di ripetere l'iniziativa pubblicando un secondo Rapporto relativo ai dati pervenuti nel 2011.

E' stato ritenuto importante mantenere la continuità di questo appuntamento editoriale con gli operatori sanitari poiché esso rappresenta uno strumento attraverso il quale viene fornita una informazione di ritorno ufficiale ai segnalatori e, in generale, alle persone che, a qualunque titolo, sono coinvolte nella vaccinovigilanza. Un ulteriore motivo che sottende alla pubblicazione del Rapporto è rappresentato dalla maggiore necessità di trasparenza al fine di rendere pubblici dati appartenenti alla comunità.

In un campo particolare, quale quello relativo alla sorveglianza dei vaccini, la possibilità di rendere disponibili e facilmente fruibili i dati delle segnalazioni e, in generale, delle attività di vaccinovigilanza, può contribuire a creare maggiore confidenza sull'impiego delle vaccinazioni stesse quale strumento di prevenzione delle malattie. Nel rapporto 2011 si evidenzia così che esistono una serie di attività di verifica che garantiscono la funzionalità e l'efficienza del sistema stesso a tutela del cittadino.

Rispetto al primo Rapporto, in quello attuale è stato dato maggiore spazio alle attività che seguono la valutazione delle segnalazioni pervenute attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza quali quelle dell'analisi dei segnali sui vaccini (che tende sempre più ad essere strutturata e consolidata nel corso degli anni) e quelle relative ai "sistemi" di sorveglianza attiva; nel Rapporto troverete una sintesi di progetti di sorveglianza attiva sui vaccini, promossi dall'Agenzia Italiana del Farmaco, per approfondire potenziali problemi di sicurezza emergenti.

E' stata introdotta una nuova sezione nel rapporto dedicata alla "qualità del dato", poiché, vista anche la crescente complessità dei casi segnalati, viene ritenuto importante richiamare concetti rilevanti quali ad esempio la completezza e la consistenza delle informazioni ricevute, al fine di garantire una corretta valutazione dei singoli casi.

In continuità con lo scorso anno, anche questo secondo rapporto sarà disponibile on-line sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) e potrà essere scaricato gratuitamente.

Buona lettura!

Fernanda Ferrazin

Dirigente Ufficio di farmacovigilanza

RAPPORTO SULLA SORVEGLIANZA POSTMARKETING DEI VACCINI IN ITALIA ANNO 2011

In questo rapporto viene presentata l'attività di sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta in Italia nel 2011. Nella prima parte sono descritti il sistema di sorveglianza, gli strumenti utilizzati e le criticità riscontrate. Nelle parti seguenti, sono presentati i risultati complessivi e per tipologia di vaccini delle analisi effettuate sulle reazioni avverse osservate dopo somministrazioni di vaccini e segnalate attraverso la rete nazionale di farmacovigilanza.

REPORT ON POST-MARKETING SURVEILLANCE OF VACCINES IN ITALY DURING 2011

This report presents the post-marketing surveillance of vaccines conducted in Italy during 2011. 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.

Si ringraziano Antonino Bella e Caterina Rizzo del CNESPS dell'Istituto Superiore di Sanità per gli utili suggerimenti e per la loro accurata revisione del rapporto

Stampa e Allestimento:

REVELOX snc – Roma – www.revelox.it

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.

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
FV - Farmacovigilanza
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

INDICE

I. Introduzione

II. Il sistema di sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia nel 2011

La qualità del dato

Il follow-up

L'informazione di ritorno

L'analisi dei segnali

Sorveglianza attiva

- a) Studio della possibile associazione tra la vaccinazione antinfluenzale stagionale e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré
- b) Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV
- c) Studio VAESCO "Infections, Vaccinations and Narcolepsy: background rates and case control study"
- d) Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria e valutazione dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in pediatria
- e) Progetto Interregionale Vaccini
- f) SvevaYoung. Studio pilota sulla valutazione degli eventi comuni dopo vaccinazione antiinfluenzale in età pediatrica, 2011-2012

III. Segnalazioni di sospette reazioni avverse: aspetti generali

IV. Segnalazioni di reazioni avverse relative a vaccinazioni pediatriche

Vaccini esavalenti

Vaccini tri-, tetra-, pentavalenti

Vaccinazione pneumococcica

Vaccinazione meningococcica

Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella

Vaccinazione HPV

Altri vaccini utilizzati nei bambini

V. Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale

VI. Altre vaccinazioni nell'adulto

VII. Conclusioni

VIII. Bibliografia

Appendice 1. Vaccinazioni dell'età pediatrica: coperture vaccinali

Appendice 2. Elenco dei vaccini utilizzati nel 2011 per la prevenzione delle malattie infettive

Appendice 3. Calendario nazionale delle vaccinazioni per l'infanzia e l'adolescenza in vigore nel 2011.

INTRODUZIONE

Questo rapporto presenta l'attività di sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta in Italia nel 2011. In continuità con il precedente rapporto l'obiettivo è quello di aggiornare gli operatori sanitari sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2011.

Nella prima parte del rapporto sono descritti gli sviluppi del sistema di sorveglianza, gli strumenti utilizzati e le criticità riscontrate. Nelle parti seguenti sono presentati i risultati complessivi e per tipologia di vaccino.

II. Il sistema di sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia nel 2011

Nel 2011 si è avuto un graduale potenziamento del sistema di sorveglianza post-marketing dei vaccini a livello nazionale anche se permangono molte delle principali criticità di base quali ad esempio quelle legate a rilevanti sviluppi formativo/culturali. Infatti se si escludono i progetti di Farmacovigilanza attiva, il numero delle segnalazioni stenta ad aumentare suggerendo la necessità di un potenziamento delle attività di formazione. Un'altra criticità non risolta è rappresentata dalla scarsa conoscenza della reale esposizione (e quindi di un denominatore attendibile al quale rapportare le segnalazioni ricevute), che deriva della disomogeneità territoriale nella raccolta informatizzata dei dati delle vaccinazioni (1). Tale criticità è ancor più evidente in presenza di co-somministrazioni, in questi casi infatti diventa più difficile stimare quanti soggetti sono stati esposti a differenti combinazioni.

Tra gli sviluppi positivi vanno tenuti in considerazione il progressivo consolidamento delle attività di gestione delle segnalazioni e le attività inerenti l'analisi dei segnali effettuate sulle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a vaccini. E' emersa una maggiore attenzione in tutte le fasi di gestione delle segnalazioni quali la raccolta delle informazioni sulle reazioni avverse osservate, la verifica della congruità e della completezza dei dati, il loro inserimento in rete e la loro valutazione, sia in forma singola che come dati aggregati. La gestione delle segnalazioni include anche una fase di follow-up e di informazione di ritorno al segnalatore. Spesso l'importanza di queste attività è sottovalutata, ma ognuna di esse concorre in modo complementare a garantire la validità del monitoraggio.

La qualità del dato

La gestione delle segnalazioni delle sospette reazioni avverse non può prescindere da un accurato controllo di qualità dei dati raccolti e inseriti nella RNF; questa attività coinvolge i segnalatori, i responsabili di FV locali, i Centri Regionali di FV e l'AIFA. Nel caso di segnalazioni in cui sono riportati elementi minimi (es: un paziente, una reazione, un vaccino ed un segnalatore), accettabili da un punto di vista regolatorio ma che non consentono alcuna valutazione sul caso, è necessario acquisire informazioni integrative dal segnalatore. La RNF prevede controlli di validazione in fase di inserimento del dato e controlli automatici per i duplicati, ma a parte questi automatismi sono previsti ulteriori controlli: uno in fase di pre-inserimento ed uno successivo alle operazioni di codifica. Per valutare la qualità del dato possono essere presi in considerazione (2) diversi parametri:

1. **la completezza** delle informazioni;
2. **la rilevanza** delle informazioni utili alla valutazione del nesso di causalità;
3. **l'accuratezza**: particolare attenzione va riservata ai campi testo ed in particolare alla corrispondenza delle codifiche con la descrizione della reazione. La codifica della reazione con MedDRA è molto importante per l'analisi dei dati e il trasferimento delle segnalazioni ad Eudravigilance e al WHO;
4. **la consistenza e la precisione** delle informazioni riportate nella scheda di segnalazione, con particolare riguardo alle date (insorgenza reazione, terapia, etc), ai risultati degli esami, alle unità di misura, etc;
5. **il controllo dei duplicati**: nonostante sia presente nella RNF un controllo automatico di identificazione delle schede doppie, può capitare che in corrispondenza di dati uguali su paziente, reazione e vaccino cambi ad esempio il segnalatore (infatti può succedere che uno stesso caso sia segnalato da due fonti diverse ad esempio pediatra e medico del centro vaccinale o medico ospedaliero in caso di ricovero). In tal caso la scheda verrà riconosciuta come una scheda diversa e quindi il sistema non sarà in grado di identificare i duplicati. E' pertanto necessario un controllo da parte degli operatori della RNF per il riconoscimento del duplicato e il relativo annullamento di una scheda.

Il follow-up

La normativa vigente prevede, che per i casi gravi di sospette reazioni avverse, venga acquisita dal responsabile di farmacovigilanza una relazione di aggiornamento. Nel caso di segnalazioni di eventi avversi gravi, insorti dopo immunizzazione, viene generalmente richiesta anche una relazione clinica dettagliata e completa di anamnesi, dei risultati dei principali accertamenti effettuati e di integrazione di eventuali informazioni mancanti (es. numero di lotto). A seconda del tipo di evento segnalato, il follow-up può essere più di uno come ad esempio quando il quadro clinico richiede una valutazione a distanza di tempo. La richiesta di ulteriore chiarimento viene inviata al responsabile di FV che ha inserito la segnalazione e che in alcuni casi deve contattare non solo il segnalatore (ad esempio un medico ospedaliero) ma anche il centro vaccinale che ha effettuato la vaccinazione per raccogliere ulteriori informazioni sulla somministrazione del vaccino.

Anche il follow-up quindi diventa uno strumento di vaccinovigilanza integrata; in circa il 78% delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi insorte nel 2011 dopo immunizzazione è stato compilato il campo follow-up. Infine, una relazione di follow-up può essere richiesta anche per casi non gravi ad esempio per esito non disponibile o per integrazioni/chiarimenti sulla segnalazione.

L'informazione di ritorno

Per ogni segnalazione ricevuta, è prevista un'informazione di ritorno (feedback) al segnalatore. Infatti, il DM 12/12/2003 prevede che: "Il Responsabile di farmacovigilanza, comunicherà al segnalatore l'avvenuto inserimento fornendo allo stesso una copia della scheda inserita. Il segnalatore avrà l'opportunità di verificare la reazione codificata...". E' opportuno sottolineare che l'informazione di ritorno non rappresenta solo un adempimento normativo, ma rappresenta anche uno strumento necessario sia per stimolare la segnalazione spontanea che per migliorare l'efficienza del sistema di farmacovigilanza.

Se adeguatamente fornita l'informazione di ritorno può infatti avere una valenza multipla:

1. riscontro della segnalazione ricevuta;
2. dialogo con il segnalatore (follow-up);
3. stimolo per ulteriori segnalazioni;
4. aggiornamento e formazione;
5. potenziamento indiretto della sicurezza del paziente;
6. potenziamento della prevenibilità e dell'evitabilità di ADRs simili in altri pazienti.

Esperienze pubblicate in letteratura documentano una certa preferenza per il riscontro personalizzato di una segnalazione ricevuta, possibilmente integrata da informazioni aggiornate e commentate sulla reazione segnalata (3). Secondo uno studio condotto in Olanda (4), il numero di report simili, il possibile meccanismo della reazione avversa, l'influenza delle terapie concomitanti e la referenza delle fonti sono, tra le informazioni fornite, quelle che rispondono maggiormente alle aspettative dei segnalatori. Certamente il feedback è un'ulteriore attività che richiede tempo ed expertise; in questa attività i Centri Regionali di FV supportano i responsabili locali nel fornire/predisporre il feedback per il segnalatore.

Nel caso delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini sono coinvolte le strutture di farmacovigilanza (per aspetti di sicurezza dei vaccini) e di prevenzione (per aspetti di sicurezza dei programmi di immunizzazione). Ne consegue la necessità di condividere le informazioni con il segnalatore e il centro vaccinale. E' utile al riguardo anche la diffusione alle strutture di prevenzione di report periodici di dati aggregati delle segnalazioni ricevute dal Responsabile di FV di riferimento.

Analisi dei segnali

Per realizzare la sorveglianza post-marketing integrando il sistema di farmacovigilanza con la sanità pubblica, è stato attivato un gruppo multidisciplinare composto da rappresentanti delle istituzioni centrali (AIFA, Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità), dai referenti dei Centri Regionali per la FV e dai referenti regionali per la prevenzione.

Per l'analisi dei segnali sono state definite le modalità di lavoro attraverso l'elaborazione di un protocollo operativo e sono stati condivisi gli strumenti di lavoro, incluso l'accesso al database della RNF per la visibilità dei casi segnalati.

L'analisi è articolata in 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, indicando 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 (secondo le definizioni previste nel Decreto Legislativo 219/2006) 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 la valutazione di approfondimento qualitativo con la revisione dei singoli casi vaccino-evento 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.

L'analisi dei segnali è condotta periodicamente con due riunioni plenarie annue intervallate da due riunioni tenute attraverso teleconferenza; è stata effettuata una distribuzione dei vaccini da esaminare per territorio regionale tenendo in considerazione la presenza/assenza anche di eventuali specifici programmi regionali di vaccinazione ed è stato creato un database della notorietà degli eventi segnalati.

Il 2011 è stato dunque il primo anno di attività e potrebbe essere considerato un periodo pilota del sistema. Durante l'anno sono stati identificati 34 potenziali segnali 17 dei quali sono stati successivamente archiviati dopo approfondita valutazione, sei rinviati al semestre successivo e per undici è stato concordato di tenere il segnale sotto monitoraggio.

Un risultato importante sta nell'aver iniziato una forma di vaccinovigilanza integrata (FV-sanità pubblica) e di aver creato una rete virtuale di punti di riferimento contattabili per problemi di sicurezza emergenti legati ai vaccini.

Dal confronto con il gruppo è emerso anche un elemento di criticità relativo proprio a quali eventi segnalare e come segnalarli. Benché le norme in vigore prevedano la segnalazione di tutte le reazioni osservate a seguito di vaccinazione è emersa una disomogeneità di comportamento, in parte dovuta a differenze territoriali di attitudine alla segnalazione spontanea, ma in parte anche dovuta al fatto che per alcuni operatori le reazioni note, ad esempio la febbre, proprio perché attese non sono considerate da segnalare. Tale disomogeneità può comportare distorsioni e difficoltà interpretative dei dati in fase di analisi. Da qui la necessità di richiamare l'attenzione su cosa e come segnalare. In merito al cosa segnalare si ribadisce che vanno segnalate tutte le reazioni osservate indipendentemente dalla gravità, infatti anche reazioni minori o note potrebbero evidenziare, a parità di efficacia dei vaccini, una maggiore reattogenicità di un vaccino rispetto ad un altro e portare ad interventi regolatori. Sul come segnalare va precisato che una guida alla compilazione della scheda di segnalazione era già stata diffusa nel 2003 con il Modello di segnalazione DM 12/12/2003. Sul sito web dell'AIFA sono disponibili anche i nuovi formati delle schede di segnalazione (e le rispettive guide alla compilazione); tuttavia indicazioni più specifiche per quanto riguarda i vaccini e le informazioni da raccogliere per il monitoraggio possono essere ricavate dalla lettura della linea guida redatta dalla Brighton Collaboration (5) e dal rapporto del CIOMS/WHO Working Group su Vaccine Pharmacovigilance (6).

Sorveglianza attiva

Le segnalazioni spontanee, come è noto, sono uno strumento di sorveglianza passiva, sicuramente rapido, economico, applicabile a tutti i vaccini e a tutti i soggetti, ma con diversi limiti e possibili distorsioni interpretative. Al fine di quantificare eventuali rischi, cosa non fattibile con le segnalazioni spontanee, è necessario sviluppare sistemi di sorveglianza attiva, da realizzarsi anche attraverso la conduzione di studi specifici. Nel 2011 sono stati avviati nuovi studi e sono proseguiti studi già iniziati in precedenza, al fine di effettuare approfondimenti su specifiche problematiche che possono avere un impatto in termini di sicurezza.

a) Studio della possibile associazione tra la vaccinazione antinfluenzale stagionale e l'insorgenza della sindrome di Guillain-Barré (GBS)

Lo studio, interamente finanziato dall'AIFA, coordinato dall'Università di Bologna e dall'Istituto Superiore di Sanità è iniziato a ottobre 2010 con l'obiettivo primario di fornire la stima del rischio relativo di GBS successiva alla vaccinazione antinfluenzale stagionale (incluso il ceppo H1N1) in Italia. Obiettivi secondari dello studio sono quelli di stimare l'incidenza della GBS in Italia e di comparare due diversi criteri diagnostici per la GBS (criteri della Brighton Collaboration e criteri di Asbury).

Lo studio è stato condotto in 7 Regioni Italiane (Emilia Romagna, Lombardia, Veneto, Piemonte, Valle d'Aosta, 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. Sono stati adottati due differenti approcci: uno studio caso-controllo appaiato prospettico e un'analisi self controlled case series (SCCS). La variabile di esposizione di interesse primario è stata la vaccinazione anti-influenzale stagionale durante le sei settimane precedenti l'esordio dei sintomi neurologici. I dati sulla vaccinazione antinfluenzale sono stati raccolti attraverso un'intervista strutturata, condotta in maniera quanto più possibile omogenea per i casi e per i controlli.

Dal 1° ottobre 2010 al 15 maggio 2011, sono stati identificati 253 casi. Dopo l'applicazione della classificazione automatica Brighton (7), 176 pazienti presentavano un livello di certezza diagnostica da 1 a 3 e sono stati inclusi nello studio; di questi 140 casi risultavano perfettamente appaiati a 308 controlli ospedalieri (identificati tra i ricoveri per traumi o altre patologie non attese). La frequenza di vaccinazione antinfluenzale stagionale è risultata pari al 32,1% nei casi e al 27,6% nei controlli. Lo studio evidenzia un incremento di rischio statisticamente significativo nelle 6 settimane successive alle esposizioni più elevato per le infezioni gastrointestinali (GI), seguito dalle infezioni delle vie respiratorie e dalla vaccinazione antinfluenzale stagionale. Questi risultati sono stati confermati anche dall'analisi SCCS.

In conclusione, i dati dello studio dimostrano un rischio attribuibile di GBS nelle 6 settimane successive alla vaccinazione antinfluenzale stagionale stimabile tra 2 e 5 casi per milione di vaccinati. Lo studio conferma inoltre una forte associazione tra GBS e precedenti episodi infettivi, in particolar modo infezioni gastrointestinali in analogia ai dati riportati in letteratura. Allo stato attuale questi dati non modificano il profilo beneficio-rischio della vaccinazione anti-influenzale, ma impongono di proseguire il

sistema di sorveglianza attiva per confermare e approfondire il dato. Per questo motivo lo studio è stato ri-finanziato per un secondo anno dall'AIFA.

b) Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV

Il monitoraggio attivo della vaccinazione anti-HPV da parte delle Regioni, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, è previsto tra i temi dell'Accordo della Conferenza Stato Regioni del 18 ottobre 2007, riguardante i progetti di farmacovigilanza attiva condotti dalle Regioni attraverso i fondi trasferiti dall'AIFA.

L'obiettivo principale dello studio è la sorveglianza attiva della popolazione di ragazze di età 9-26 anni che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HPV, per la valutazione degli eventi avversi comuni eventualmente insorti dopo la vaccinazione.

Lo studio è stato coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS ed ha avuto una durata di 2 anni e mezzo, da giugno 2009 a dicembre 2011. Durante lo svolgimento dello studio è stato deciso di prolungare la rilevazione dei cicli vaccinali, che hanno avuto inizio nel periodo di studio, fino ad aprile 2012, per permettere il completamento del ciclo vaccinale nelle regioni o ASL che avevano aderito allo studio in una seconda fase.

La popolazione di riferimento è costituita dalla coorte di adolescenti per le quali è prevista l'offerta vaccinale anti-HPV attiva e gratuita (11-12 anni) e da tutti i soggetti di sesso femminile di età 9-26 anni che effettuano la vaccinazione presso una struttura della ASL.

Sono state incluse nella popolazione in studio tutte le ragazze e donne che si sono presentate presso le ASL che hanno aderito al progetto e nelle quali è stato possibile registrare i dati di vaccinazione e di follow-up secondo un formato standard, per la somministrazione della vaccinazione anti-HPV e che hanno acconsentito a partecipare allo studio.

Al momento della somministrazione di ogni dose di vaccino, veniva consegnato ad ogni ragazza un diario vaccinale, con una lista precompilata degli eventi più comuni che possono insorgere dopo la vaccinazione, dove riportare tutti gli eventi o sintomi insorti nei 15 giorni successivi la vaccinazione. Il diario vaccinale relativo alla prima e alla seconda dose doveva essere riconsegnato nella seduta vaccinale successiva (in occasione della seconda e terza dose), mentre dopo la terza dose un operatore del centro vaccinale contattava telefonicamente la ragazza vaccinata per raccogliere gli eventuali eventi o sintomi insorti dopo la vaccinazione. Nel caso di interruzione del ciclo vaccinale, gli operatori dei centri vaccinali cercavano di contattare telefonicamente le ragazze per sollecitare il completamento del ciclo vaccinale e raccogliere le informazioni del diario del vaccinato.

I vaccini in studio sono stati il Gardasil, vaccino quadrivalente (HPV 16&18-6&11) che richiede tre dosi secondo lo schema 0-2-6 mesi; e il Cervarix, vaccino bivalente (HPV 16&18) che richiede tre dosi a di 0-1-6 mesi.

I dati raccolti da ogni Regione, Asl, distretto o centro vaccinale che ha partecipato alla sorveglianza sono stati registrati in un database centralizzato attraverso una piattaforma web dedicata, protetta sotto il profilo della riservatezza nell'accesso. Il trattamento dei dati (monitoraggio, controllo di qualità e analisi) è stato effettuato presso il CNESPS dell'ISS.

Gli eventi avversi rilevati durante lo studio hanno seguito la normale procedura di segnalazione delle reazioni avverse a vaccini attraverso la RNF.

Hanno partecipato allo studio 35 ASL o Distretti vaccinali di 9 Regioni e di una Provincia autonoma. L'adesione allo studio, su base volontaria, ha portato ad una variabilità dei tempi di partecipazione sia in termini di entrata nello studio che di durata. Inoltre, l'adesione delle regioni e dei centri vaccinali non è stata quella inizialmente prevista (circa 16 regioni invece delle 9 che hanno partecipato), ma soprattutto alcune regioni e ASL hanno partecipato alla sorveglianza con pochi centri vaccinali o solo per un periodo di tempo limitato (ultimi mesi del registro), includendo quindi un numero di cicli vaccinali molto basso.

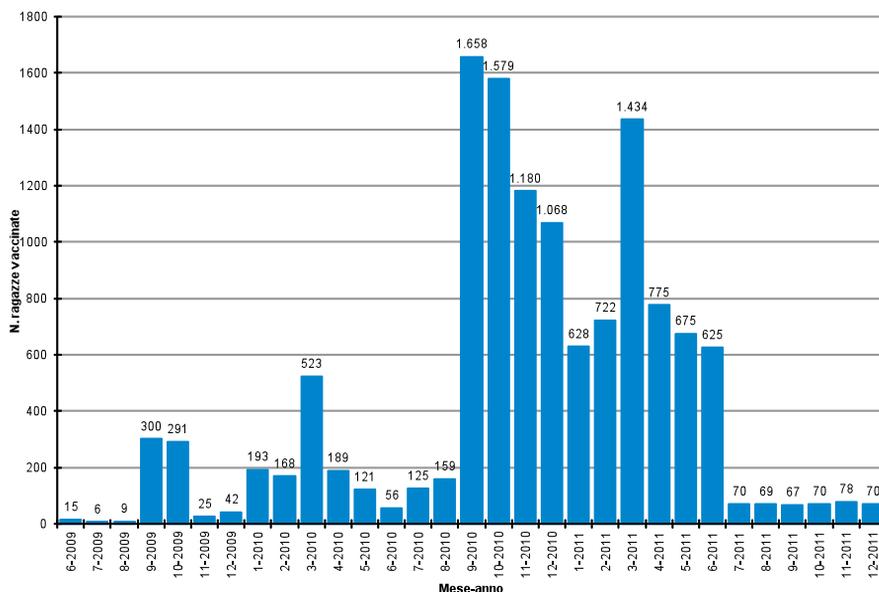
Sono state incluse nella sorveglianza 12.990 ragazze che hanno ricevuto la prima dose di vaccino anti-HPV tra 1 giugno 2009 e il 31 dicembre 2011 per un totale di 38.173 dosi di vaccino somministrate. Sono state vaccinate 3.420 ragazze con Gardasil, il 98,6% delle quali ha ricevuto almeno 2 dosi ed il 94,6% ha concluso il ciclo vaccinale; e 9.570 ragazze con Cervarix, il 97,7% delle quali ha ricevuto la seconda dose di vaccino e l'88,2% ha concluso il ciclo vaccinale. L'utilizzo dei due vaccini dipende dal tipo di offerta per Regione che mostra una grande variabilità sia geografica che temporale. Le regioni Basilicata, Lazio, Molise e la P.A. di Bolzano hanno utilizzato il Gardasil; le regioni Sardegna, Emilia Romagna, Toscana e Umbria (con eccezione di poche dosi) il Cervarix; la regione Puglia ha utilizzato entrambi i vaccini; la regione Lombardia fino a giugno 2010 ha utilizzato il Gardasil per poi passare al Cervarix (Tabella 1). La variabilità della percentuale dei cicli vaccinali completati tra vaccini e regioni è influenzata dal periodo di registrazione dei dati.

Tabella 1. La vaccinazione HPV nelle Regioni e Province Autonome partecipanti. Periodo 2009-2011

| | Periodo di vaccinazione I dose (mm/aa) | N. ragazze vaccinate | % vaccinate con due dosi | % vaccinate con tre dosi | Età media (I dose) |
|-----------------|---|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| GARDASIL | | | | | |
| P.A. Bolzano | 09/09-06/10 | 88 | 97,7 | 97,7 | 12,1 |
| Lombardia | 09/09-03/11 | 1.530 | 99,0 | 97,5 | 11,6 |
| Umbria | 05/11-10/11 | 7 | 100,0 | 71,4 | 16,1 |
| Lazio | 07/09-11/11 | 1.302 | 99,5 | 98,0 | 12,1 |
| Molise | 01/11-12/11 | 210 | 94,8 | 58,1 | 11,0 |
| Puglia | 07/10-06/11 | 230 | 99,1 | 97,4 | 15,8 |
| Basilicata | 06/09-12/10 | 53 | 84,9 | 52,8 | 13,0 |
| Totale | 07/09-12/11 | 3.420 | 98,6 | 94,5 | 12,1 |
| CERVARIX | | | | | |
| Lombardia | 09/09-07/11 | 3.027 | 97,3 | 90,3 | 11,5 |
| Emilia Romagna | 03/11-06/11 | 624 | 98,4 | 99,6 | 11,1 |
| Toscana | 09/10-06/11 | 945 | 99,5 | 97,2 | 12,4 |
| Umbria | 04/11-12/11 | 446 | 95,3 | 50,0 | 12,0 |
| Puglia | 01/10-12/11 | 3.816 | 98,4 | 92,2 | 14,4 |
| Sardegna | 02/10-08/11 | 711 | 94,5 | 62,3 | 12,2 |
| Totale | 09/09-12/11 | 9.570 | 97,7 | 88,2 | 12,8 |

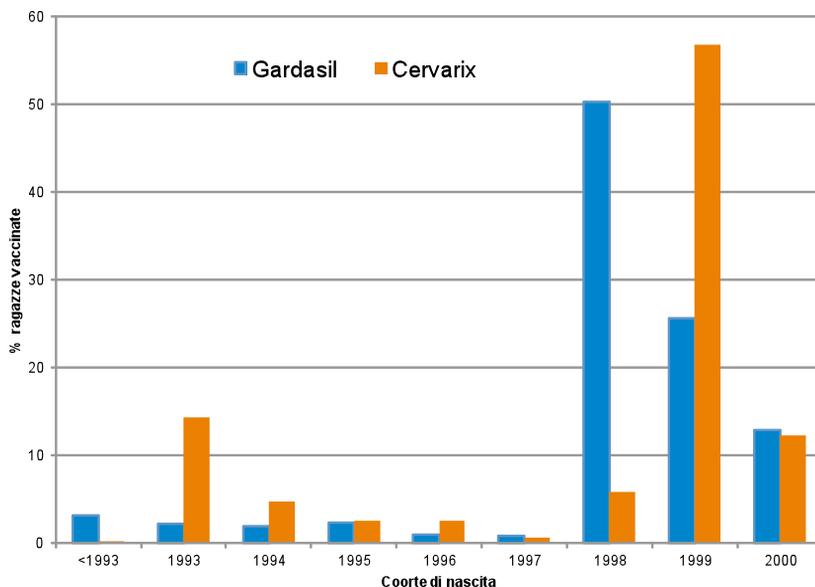
L'andamento mensile delle vaccinazioni incluse nella sorveglianza mostra una grande variabilità che dipende, per ogni Asl o Regione, sia dall'inizio della campagna vaccinale che dal periodo di avvio della rilevazione (Figura 1). Per le ragazze che hanno ricevuto la prima somministrazione del vaccino negli ultimi mesi del periodo di studio, non è stato possibile osservare il completamento del ciclo vaccinale. Il ciclo vaccinale è stato interrotto da 176 ragazze, 53 dopo la somministrazione di Gardasil e 123 dopo quella di Cervarix. La maggior parte delle interruzioni è stata indicata dal "Rifiuto a continuare il ciclo vaccinale", mentre 18 ragazze hanno interrotto la vaccinazione per la comparsa di una reazione avversa al vaccino (11 dopo la I dose e 7 dopo la II dose).

Figura 1. Andamento mensile delle vaccinazioni incluse nella sorveglianza



L'età alla vaccinazione riflette le diverse strategie per l'offerta attiva del vaccino delle Regioni e/o Asl. La maggior parte delle ragazze incluse nella sorveglianza (78%) ha un'età compresa tra i 10 e i 12 anni. L'unica regione con un'età media più alta è la Puglia dove l'offerta gratuita attiva è prevista sia per la coorte di 12-enni che per quella delle 18-enni (Tabella 1; Figura 2).

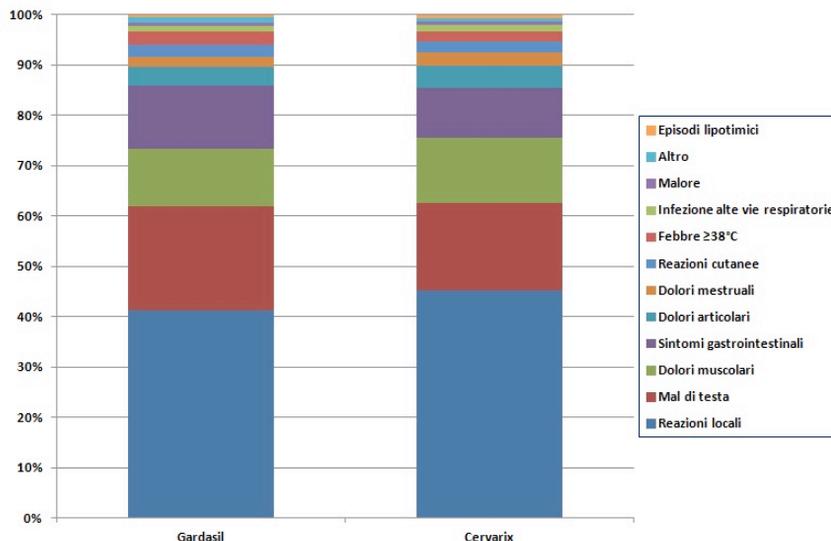
Figura 2. Distribuzione delle ragazze arruolate per coorte di nascita e vaccino



Gli eventi insorti nei 15 giorni successivi la vaccinazione sono stati rilevati attraverso la consegna del diario del vaccinato. Nel periodo di analisi, sono stati consegnati 33.331 diari vaccinali. Dopo la I dose, 7.603 (63%) ragazze hanno riportato almeno un evento nel diario vaccinale (36% dopo Gardasil e 72% dopo Cervarix). L'alta proporzione di eventi riportati è principalmente dovuta al tipo di disegno dello studio, tenuto conto che alle ragazze veniva esplicitamente richiesto di riportare tutti i possibili eventi intercorrenti; la maggior parte degli eventi è risultata di lieve o moderata rilevanza clinica e in linea con quanto già descritto per i due vaccini.

I sintomi riportati nei 15 giorni successivi la vaccinazione sono stati classificati in: febbre \geq 38°C; mal di testa, dolori muscolari, reazioni locali (dolore locale, rossore locale, gonfiore locale, prurito locale), sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), dolori mestruali, reazioni cutanee (prurito generalizzato, eritema cutaneo, orticaria), dolori articolari, episodi di lipotimia, malore, altro. La tipologia degli eventi dopo la somministrazione della prima dose è simile per i due vaccini, con una maggiore prevalenza di reazioni locali, mal di testa, dolori muscolari, sintomi gastrointestinali e dolori articolari (Figura 3).

Figura 3. Distribuzione degli eventi alla prima dose per vaccino



L'analisi degli eventi osservati dopo la seconda e la terza dose è in corso e i risultati non sono ancora disponibili.

Il monitoraggio attivo della vaccinazione anti-HPV ha presentato alcune criticità: l'adesione delle regioni e dei centri vaccinali non è stata quella inizialmente prevista (9 regioni invece delle 16 che inizialmente avevano aderito); alcune regioni e Asl hanno partecipato alla sorveglianza con pochi centri vaccinali o solo per un periodo di tempo limitato; non è stato possibile verificare la copertura della sorveglianza, cioè se i centri vaccinali abbiano incluso tutte le ragazze vaccinate; non era previsto il follow-up delle ragazze che non concludevano il ciclo vaccinale. In conseguenza di ciò il numero dei cicli vaccinali monitorati non è stato quello previsto e la ridotta potenza dello studio potrebbe aver portato ad una parziale valutazione degli eventi avversi meno comuni.

Naturalmente il progetto ha presentato anche diversi vantaggi soprattutto sul piano organizzativo: la creazione di una rete alla quale possono afferire Regioni e centri vaccinali; il miglioramento dell'offerta vaccinale che ha portato ad una crescente consapevolezza e fiducia delle ragazze vaccinate nei confronti degli operatori dei servizi vaccinali; la disponibilità di informazioni utili per la comunicazione inerente alla vaccinazione anti-HPV sia agli operatori sanitari che al pubblico; l'impatto della conoscenza degli eventi successivi alla vaccinazione anti-HPV sull'adesione al completamento del ciclo vaccinale.

c) Studio VAESCO “Infections, Vaccinations and Narcolepsy: background rates and case control study”

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 adiuvato Pandemrix (non commercializzato in Italia). Lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ha commissionato al consorzio *Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication* (VAESCO) un approfondimento su questa problematica anche quando sono utilizzati altri vaccini pandemici. L'Italia, attraverso l'AIFA, ha aderito al consorzio VAESCO e ha assicurato la partecipazione all'indagine europea con la collaborazione delle Regioni Emilia Romagna e Toscana.

Nel rapporto finale disponibile da settembre 2012 sono riassunti i risultati di due studi intrapresi dall'ECDC:

- uno studio sui tassi di incidenza della narcolessia per stabilire l'incidenza di base e rilevare i cambiamenti dell'incidenza nel corso del tempo;
- un studio caso-controllo per determinare i fattori di rischio.

Entrambi gli studi riguardano l'associazione tra narcolessia e la vaccinazione pandemica A (H1N1) e sono stati condotti in otto paesi: Danimarca, Finlandia, Francia, Italia, Paesi Bassi, Norvegia, Svezia e Regno Unito.

Lo studio caso-controllo ha confermato un'associazione tra la vaccinazione con vaccino pandemico Pandemrix e un aumento del rischio di narcolessia nei bambini e negli adolescenti (da 5 a 19 anni di età) in Svezia e Finlandia ovvero paesi che hanno riportato il segnale inizialmente (definiti quindi come paesi segnalanti). E' opportuno ricordare che in Italia durante la pandemia del 2009 non è stato utilizzato il vaccino Pandemrix.

Lo studio d'incidenza ha evidenziato che il numero complessivo di nuovi casi di narcolessia segnalati dopo settembre 2009 (definito come periodo in cui è iniziata la pandemia) era molto più alto in Svezia e in Finlandia rispetto agli altri paesi che hanno partecipato allo studio determinando quindi tassi di incidenza significativamente aumentati in questi due paesi. Nei Paesi Bassi, Regno Unito e Italia, non è stato notato alcun aumento dell'incidenza di narcolessia. Tuttavia, proprio in questi tre paesi, la copertura vaccinale nella fascia d'età più interessata da questa problematica (5-19 anni di età) è risultata bassa.

Nei paesi non-segnalanti (Danimarca, Francia, Italia, Paesi Bassi, Norvegia e Regno Unito), l'analisi primaria, non ha rivelato alcun rischio significativo per i bambini e adolescenti.

Per ulteriori informazioni si rimanda al rapporto pubblicato (8) disponibile sul sito web dell'ECDC.

d) Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini e valutazione dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in pediatria

Il progetto multiregionale è stato avviato nel 2011 con la Liguria regione capofila, partecipano allo studio i seguenti ospedali e dipartimenti pediatrici: l'Istituto Giannina Gaslini di Genova; l'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino; il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova; l'Ospedale di Treviso; l'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze; l'Azienda Ospedaliera di Perugia; l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma; il Policlinico Agostino Gemelli di Roma; l'Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli e l'Ospedale Pediatrico Di Cristina di Palermo. Lo studio è coordinato dal CNESPS dell'ISS.

Lo studio si propone i seguenti obiettivi:

- 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 stagionale nel prevenire episodi di ospedalizzazione per influenza confermata 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.

Disegno dello studio. Lo studio è una sorveglianza su tutti gli episodi di ricovero tramite Pronto Soccorso, in alcuni ospedali o dipartimenti pediatrici italiani, per condizioni cliniche di interesse. Per la stima del rischio di insorgenza di eventi associati all'uso di farmaci o vaccini è stato utilizzato un modello di analisi caso controllo.

Popolazione in studio. In accordo con gli obiettivi indicati lo studio si articola in tre distinte modalità di sorveglianza:

- La prima è relativa ai bambini di età compresa tra 31 giorni e 18 anni che sono ricoverati tramite Pronto Soccorso per alcune condizioni cliniche acute già elencate, indipendentemente dalla precedente esposizione a farmaci e/o vaccini.
- La seconda è relativa ai bambini di età compresa tra 6 mesi compiuti e 18 anni che sono ricoverati tramite Pronto Soccorso per una infezione delle vie respiratorie compatibile con una sindrome influenzale (ILI: influenza like illness), indipendentemente dalla precedente esposizione a farmaci e/o vaccini.
- La terza sorveglianza è relativa ai bambini di età compresa tra 31 giorni e 18 anni che sono ricoverati tramite Pronto Soccorso per condizioni cliniche acute, differenti dai quattro gruppi di patologie sopracitate, considerate come sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini dal medico di Pronto Soccorso. Particolare attenzione sarà rivolta alle AESI (Adverse Events of Special Interest) quali: neuriti, convulsioni, anafilassi, encefaliti, vasculiti, sindrome di Guillain-Barré, paralisi di Bell, patologie demielinizzanti.

Esposizione per le quattro patologie. Per tutti i bambini ricoverati la finestra temporale di interesse per la valutazione dell'assunzione dei farmaci è rappresentata dalle 3 settimane precedenti l'inizio dei sintomi. Per il vaccino influenzale è stata considerata

l'intera stagione mentre per gli altri vaccini il periodo di interesse sono le 12 settimane precedenti l'inizio dei sintomi che hanno portato al ricovero.

Raccolta dati. La raccolta dei dati viene effettuata da un operatore sanitario mediante la somministrazione di un questionario standardizzato a un genitore durante il ricovero. I bambini con diagnosi di ILI sono stati sottoposti ad accertamento di laboratorio tramite test real time PCR (Polymerase Chain Reaction) finalizzato a distinguere gli episodi di ILI attribuibili ai ceppi virali contenuti nel vaccino rispetto agli altri. L'accertamento viene effettuato su tutti i bambini ricoverati con una diagnosi di ILI durante l'epidemia influenzale.

Risultati. Durante la vaccinazione antinfluenzale della stagione 2011-2012 non sono emersi segnali di rischio per il vaccino somministrato nella popolazione pediatrica.

Nella valutazione del profilo beneficio rischio del vaccino antinfluenzale occorre tenere conto dell'efficacia della vaccinazione nel prevenire l'influenza nei bambini. Si riportano di seguito alcuni risultati che riguardano la fase dello studio relativa a questo aspetto.

L'arruolamento dei bambini con ILI è avvenuto tra febbraio e marzo 2012. Durante tale periodo sono stati arruolati 225 bambini, di questi, 27 sono stati esclusi per mancato consenso all'inclusione nello studio o all'esecuzione del tampone orofaringeo. I rimanenti 171 bambini sono stati classificati come casi se erano risultati positivi al test per almeno un virus di quelli contenuti nel vaccino, o controlli se erano risultati negativi. In particolare, 55 sono risultati casi e 116 controlli. In 23 dei 55 casi era stato individuato esattamente uno dei virus contenuti nel vaccino, negli altri casi il virus era stato identificato come "A" o "non A/H1N1". Sette dei controlli sono risultati positivi al virus respiratorio sinciziale (VRS), ma nella grande maggioranza (106/116) il risultato del test è risultato negativo per un qualsiasi virus influenzale.

La proporzione di soggetti identificati come casi non è risultata uniforme nei 9 centri clinici partecipanti, variando tra il 10 e il 60 per cento ($p=0,01$). La probabilità di essere identificato come caso diminuiva con l'intervallo tra l'inizio dei sintomi e il momento in cui veniva effettuato il test.

Come atteso, casi e controlli erano simili per età, sesso, prevalenza di malattie croniche, e sintomi dell'influenza. In particolare, la durata media dei sintomi prima dell'accesso in Pronto Soccorso era lo stesso per i due gruppi (2 giorni), così come la febbre (mediana di 39,2 gradi centigradi in entrambi i gruppi) e la maggior parte dei bambini sono stati dimessi lo stesso giorno o il giorno successivo al ricovero.

Tre dei 55 casi e 10 dei 116 controlli erano stati vaccinati nei mesi precedenti (tra Ottobre e Dicembre 2011). La vaccinazione è quindi risultata efficace, anche se in modo non statisticamente significativo, nel prevenire gli episodi di influenza stagionale.

Conclusioni. Uno dei limiti principali dello studio deriva dalla bassa di prevalenza di vaccinati nella popolazione pediatrica. Riteniamo di interesse i risultati dello studio per il suo possibile contributo a revisioni sistematiche o meta-analisi.

Il disegno di studio adottato permette il controllo del confondimento delle condizioni cliniche di base. E' ben documentato che molte condizioni aumentano la probabilità di sviluppare una ILI e allo stesso tempo rappresentano una indicazione per la vaccinazione. Nel nostro studio casi e controlli erano assolutamente simili riguardo alle condizioni cliniche di base e ai sintomi di presentazione della influenza. Tutto questo per la

definizione stessa dei controlli, che includevano bambini negativi al test per l'influenza. Inoltre, il fatto che i risultati del test erano acquisiti parecchi giorni dopo il ricorso dei bambini al pronto soccorso, escludeva la possibilità che la conoscenza dello stato vaccinale potesse influenzare lo stato di caso o controllo (e di conseguenza si può ragionevolmente escludere o comunque considerare irrilevante la presenza di bias da ricordo o di accertamento). Non è possibile neanche escludere la possibilità di misclassificazione dello stato di caso o di controllo, sulla base della specificità e sensibilità del test utilizzato. Abbiamo, tuttavia, verificato che la proporzione di casi identificati è diminuita con il passare dei giorni tra l'inizio dei sintomi e il giorno di accertamento diagnostico. Data la natura osservazionale dello studio, nei diversi ospedali sono stati utilizzati test diversi (ci si è basati sulla pratica clinica utilizzata in ciascun ospedale). Tuttavia, poiché ci si aspetta che tale misclassificazione non sia differenziale il suo potenziale effetto avrebbe, semmai, sottostimato l'OR vero e di conseguenza ci si potrebbe aspettare una maggiore efficacia reale del vaccino.

e) Progetto Interregionale Vaccini

Nel 2011 è stato avviato anche il Progetto interregionale vaccini, finanziato attraverso i fondi di farmacovigilanza attiva relativi agli anni 2008-2009, che vede coinvolte sei regioni, Veneto (capofila), Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Sicilia e Calabria. Il progetto interregionale sui vaccini si integra con quanto si sta facendo per migliorare l'analisi dei dati, coinvolgendo nelle regioni aderenti al progetto anche i gruppi che partecipano all'analisi dei segnali relativi ai vaccini. Il progetto si propone di incentivare la segnalazione di reazioni avverse da vaccino e di migliorare il coordinamento a livello regionale tra i soggetti coinvolti nella farmacovigilanza relativa ai vaccini. Nello specifico il progetto si propone di:

- definire una procedura per la condivisione tra le strutture di FV e quelle di sanità pubblica delle informazioni relative alle segnalazioni spontanee di reazioni avverse da vaccino, includendo non solo la scheda in formato cartaceo ma anche le informazioni di follow-up;
- organizzare nelle Regioni aderenti al progetto corsi di formazione specifici sul tema della vaccinovigilanza rivolti in particolare al personale sanitario operante nei Centri sede di vaccinazione. I corsi vengono organizzati sulla base di un programma condiviso e su materiale messo a disposizione delle Regioni aderenti su un sito web dedicato (www.vaccinovigilanza.it);
- facilitare l'invio delle segnalazioni agli operatori sanitari nei Centri vaccinali tramite un sito web dedicato alla segnalazione on line. L'accesso al sito è riservato alle strutture coinvolte nelle vaccinazioni nelle Regioni aderenti al progetto;
- predisporre, nel corso del secondo anno, un intervento di monitoraggio attivo. In questo ambito è in valutazione un intervento di segnalazione diretta di eventi avversi da parte dei genitori di bambini vaccinati tramite i Centri vaccinali.

f) SvevaYoung. Studio pilota sulla valutazione degli eventi comuni dopo vaccinazione antiinfluenzale in età pediatrica, 2011-2012

La vaccinazione antiinfluenzale in età pediatrica, secondo la Circolare pubblicata dal Ministero della Salute (“Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2011-2012”), viene fortemente raccomandata in bambini con condizioni di rischio ben definite.

A ottobre 2011 è stata diffusa una nota informativa (9) relativa all’uso pediatrico del vaccino antiinfluenzale Inflexal V a seguito dei risultati di uno studio clinico, condotto durante il periodo maggio 2010-aprile 2011, che avevano mostrato una percentuale di febbre considerata più frequente rispetto a quanto riportato in precedenza da altri studi condotti sullo stesso vaccino.

L’episodio ha richiamato ancora una volta l’attenzione sulla limitata disponibilità dei dati di sicurezza relativi ai vaccini antiinfluenzali utilizzati nei bambini, pertanto, durante la campagna vaccinale 2011/12 è stato condotto uno “*Studio pilota sulla valutazione degli eventi comuni dopo vaccinazione antiinfluenzale in età pediatrica, 2011-2012*”, in alcune ASL di 3 regioni italiane (Campania, Emilia-Romagna, Liguria), per valutare la fattibilità di uno studio osservazionale a livello nazionale sulla reattogenicità dei vaccini antiinfluenzali in uso in età pediatrica (6 mesi – 5 anni).

Lo studio è stato coordinato dal CNESPS in collaborazione con il Reparto di Malattie Infettive del CNESPS dell’ISS ed è stato approvato dal Comitato Etico dell’Istituto Superiore di Sanità in data 30 novembre 2011.

Sono stati arruolati tutti i bambini di età compresa fra 6 e 60 mesi che si sono presentati per eseguire la vaccinazione antiinfluenzale da novembre 2011 a gennaio 2012. Al momento della vaccinazione sono state raccolte le informazioni generali riguardanti il bambino; una breve anamnesi, con particolare riguardo alle condizioni di rischio e le modalità di somministrazione del vaccino. Successivamente è stato consegnato un diario al genitore dove riportare i sintomi eventualmente comparsi dopo la vaccinazione.

Sono stati arruolati nello studio pilota 115 bambini di età compresa tra 6 e 60 mesi (media=35 mesi), 51 femmine e 64 maschi. In totale sono state somministrate 160 dosi di vaccino antiinfluenzale: 67 hanno ricevuto solo la I dose, 45 due dosi mentre 3 presentavano informazioni solo sulla II dose.

L’esiguo numero di soggetti vaccinati, dovuto all’avvio dello studio a campagna di vaccinazione iniziata e in alcuni casi in fase conclusiva, non ha consentito di ottenere una numerosità campionaria sufficiente per effettuare analisi stratificate (per gruppo di età, per gruppo target o per tipo di vaccino) o per ottenere dati utili per la valutazione della reattogenicità dei diversi vaccini antiinfluenzali. Come inizialmente pianificato i risultati ottenuti hanno solo voluto mettere in evidenza la fattibilità dello studio a livello nazionale. Infatti, l’esperienza maturata durante questa stagione ha permesso di mettere a punto sia la piattaforma web che il protocollo operativo dello studio evidenziando le criticità ed i punti di forza. Nella prossima campagna vaccinale (2012-2013) è previsto il coinvolgimento di più Regioni per permettere l’arruolamento di un numero di soggetti sufficienti per la valutazione degli eventi avversi comuni dopo la vaccinazione antiinfluenzale

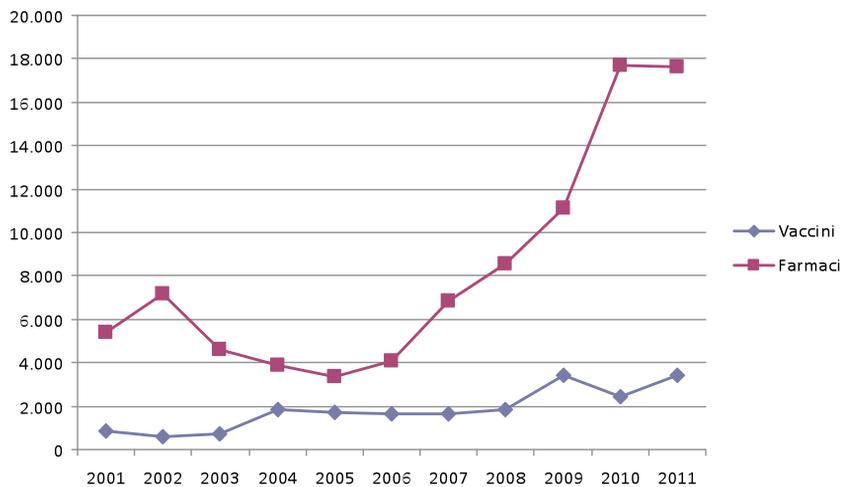
III. Segnalazioni di sospette reazioni avverse: aspetti generali

Alla data del 15 luglio 2012 risultavano inserite in rete 3.478 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini con insorgenza nel 2011 pari a circa il 16% del totale (21.077 segnalazioni), letteratura esclusa.

Delle 3.478 segnalazioni, 45 casi sono stati segnalati riportando il vaccino sospetto solo in termini di componenti, senza alcun riferimento al nome commerciale sfuggendo così alle analisi per classificazione ATC del prodotto utilizzato. I 45 casi sono descritti alla fine di questa sezione, mentre tutte le analisi a cui si fa riferimento nel testo si riferiscono a un totale di 3.433 segnalazioni.

Dall'analisi delle segnalazioni 2011 si evidenzia un trend in aumento dell'attività di segnalazione rispetto (10) all'anno precedente (da 2.316 segnalazioni nel 2010 a 3.433 nel 2011) raggiungendo un numero osservato solo dopo le attività di sensibilizzazione condotte durante la pandemia influenzale (3.547 segnalazioni nel 2009) (Figura 4). Tuttavia si tratta di un incremento che risente notevolmente dei progetti di farmacovigilanza attiva avviati in alcune Regioni e in particolare dello studio di sorveglianza sulla vaccinazione HPV. Questo è un aspetto importante della sistema italiano di farmacovigilanza: se da un lato l'avvio di progetti di FV attiva ha potenziato e migliorato le attività di FV, dall'altro si osserva che un aumento consistente delle segnalazioni è legato alla durata del progetto di FV attiva, al termine del quale la numerosità delle segnalazioni tende a tornare a livelli pre-progetto. Questo fenomeno può contribuire a eventuali distorsioni nella valutazione dei dati.

Figura 4. Distribuzione delle segnalazioni a vaccini e farmaci per anno



Nella tabella 2 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per regione, come si può notare oltre il 50% dei casi segnalati proviene da tre-quattro regioni. Nella maggior parte delle rimanenti regioni il numero di casi segnalati rimane esiguo senza rilevanti segni di incremento rispetto al passato.

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi per regione

| Regione | Numero di segnalazioni | Numero di dosi (in milioni) | Tasso di segnalazione x 100.000 dosi | % 2011-2010 |
|--------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------|
| Piemonte | 88 | 7,8 | 1,1 | -12 |
| Valle d'Aosta | 1 | 0,2 | 0,5 | -84 |
| Lombardia | 1.516 | 13,8 | 11,0 | 116 |
| P.A. Bolzano | 43 | 0,3 | 15,1 | 67 |
| P.A. Trento | 46 | 0,6 | 7,4 | 1 |
| Veneto | 319 | 8,6 | 3,7 | -9 |
| Friuli V. Giulia | 54 | 2,0 | 2,7 | -42 |
| Liguria | 26 | 3,4 | 0,8 | -18 |
| Emilia Romagna | 315 | 8,4 | 3,7 | 8 |
| Toscana | 521 | 7,4 | 7,0 | 232 |
| Umbria | 22 | 1,8 | 1,2 | 28 |
| Marche | 38 | 3,3 | 1,2 | -9 |
| Lazio | 57 | 12,8 | 0,4 | 10 |
| Abruzzo | 17 | 2,4 | 0,7 | -24 |
| Molise | 32 | 0,5 | 6,1 | 23 |
| Campania | 83 | 8,5 | 1,0 | 60 |
| Puglia | 54 | 7,8 | 0,7 | 40 |
| Basilicata | 12 | 0,9 | 1,4 | -54 |
| Calabria | 10 | 3,2 | 0,3 | -50 |
| Sicilia | 138 | 8,5 | 1,6 | -13 |
| Sardegna | 41 | 2,6 | 1,6 | 185 |
| Totale | 3.433 | 104,9 | 3,3 | 52 |
| Nord | 2.408 | 45,2 | 5,3 | 47 |
| Centro | 638 | 25,3 | 2,5 | 140 |
| Sud e Isole | 387 | 34,4 | 1,1 | 8 |

Relativamente alla fonte, nella tabella 3 è riportata, in valore assoluto e percentuale, la distribuzione delle segnalazioni per le principali categorie di segnalatori.

Tabella 3. Distribuzione delle segnalazioni per fonte

| Fonte | Numero di segnalazioni | % segnalazioni |
|-----------------------------|------------------------|----------------|
| Specialista | 594 | 17,3 |
| Farmacista | 507 | 14,8 |
| Medico Ospedaliero | 354 | 10,3 |
| Infermiere | 324 | 9,4 |
| Medico di Medicina Generale | 180 | 5,2 |
| Pediatra di Libera Scelta | 152 | 4,4 |
| Paziente | 4 | 0,1 |
| Azienda Farmaceutica | 3 | 0,1 |
| Dentista | 1 | 0,0 |
| Forze Armate | 1 | 0,0 |
| Altro | 1.313 | 38,2 |
| Totale | 3.433 | 100,0 |

Analogamente a quanto riscontrato negli anni precedenti, i principali segnalatori sono rappresentati da operatori sanitari dei distretti o dei centri vaccinali inclusi nella categoria “altro” o dagli specialisti, ma a differenza del passato si nota un incremento consistente del numero di segnalazioni provenienti da farmacisti e da infermieri. Per i farmacisti in particolare va considerato l’avvio in molte Regioni di diversi progetti di farmacovigilanza attiva nei quali il ruolo attivo (segnalazione assistita, monitor etc) è svolto proprio da queste figure professionali.

In relazione all’età circa il 73% delle segnalazioni (2.498) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, il 13% gli adolescenti (457) , il 9% gli adulti (305) ed il 5% i soggetti ultrasessantacinquenni (173), per queste ultime due categorie di popolazione si è osservata, rispetto al 2010, una riduzione dei casi segnalati in valore assoluto ed in percentuale (Tabella 4).

Tabella 4. Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età

| Fascia d'età | N. segnalazioni | % |
|-------------------------------|------------------------|--------------|
| meno di 1 mese | 3 | 0,1 |
| da 1 mese a meno di 2 anni | 863 | 25,1 |
| da 2 a 11 anni | 1.632 | 47,5 |
| da 12 a 17 anni | 457 | 13,3 |
| da 18 a 64 anni | 305 | 8,9 |
| da 65 anni | 173 | 5,0 |
| Totale | 3.433 | 100,0 |

Nel 2011 la maggior parte delle segnalazioni ricevute ha riguardato i vaccini virali come si può notare dalla tabella 5, nella quale sono riportati anche i dettagli relativi alle classi J07A e J07B .

Tabella 5. Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per gravità

| ATC - Classe Terapeutica | Decessi | Gravi | Non Gravi | Non indicato | Totale | % | Tasso di segnalazione (x 100.000 dosi) |
|--|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------|-------------|--|
| J07AE - Vaccini colerici | - | - | 8 | - | 8 | 0,9 | 22,0 |
| J07AH - Vaccini meningococcici | 1 | 22 | 109 | 1 | 133 | 15,1 | 20,6 |
| J07AJ - Vaccini pertossici | - | 13 | 64 | 1 | 78 | 8,9 | 26,4 |
| J07AL - Vaccini pneumococcici | 4 | 88 | 456 | 7 | 555 | 63,1 | 27,6 |
| J07AM - Vaccini tetanici | - | 9 | 134 | 1 | 144 | 16,4 | 11,5 |
| J07AP - Vaccini tifoidei | - | - | 17 | 1 | 18 | 2,0 | 4,1 |
| J07AX - Altri vaccini batterici | - | - | 4 | - | 4 | 0,5 | 0,0 |
| J07A - Vaccini batterici | 5 | 121 | 742 | 11 | 879 | 25,6 | 1,0 |
| J07BA - Vaccini dell'encefalite | - | - | 6 | - | 6 | 0,3 | 22,7 |
| J07BB - Vaccini influenzali | 3 | 48 | 178 | 1 | 230 | 9,7 | 1,7 |
| J07BC - Vaccini epatitici | - | 5 | 44 | 2 | 51 | 2,1 | 11,7 |
| J07BD - Vaccini morbilloso | - | 51 | 319 | 4 | 374 | 15,8 | 30,7 |
| J07BF - Vaccini poliomielitici | - | - | 2 | - | 2 | 0,1 | 4,6 |
| J07BG - Vaccini rabici | - | 1 | 5 | - | 6 | 0,3 | 63,3 |
| J07BH - Vaccini della diarrea da rotavirus | - | 1 | - | - | 1 | 0,0 | 3,0 |
| J07BJ - Vaccini antirosolia | - | - | 3 | - | 3 | 0,1 | - |
| J07BK - Vaccini varicellosi | 1 | 3 | 24 | - | 28 | 1,2 | 17,1 |
| J07BL - Vaccini della febbre gialla | - | 1 | 23 | - | 24 | 1,0 | 49,6 |
| J07BM - Vaccino Papillomavirus | - | 34 | 1626 | 13 | 1673 | 70,5 | 219,4 |
| J07B - Vaccini virali | 4 | 143 | 2.207 | 20 | 2.374 | 69,2 | 14,4 |
| J07C - Vaccini batterici e virali in associazione | 3 | 89 | 658 | 12 | 762 | 22,2 | 35,8 |
| Totale | 9 (0,3%) | 265 (7,7%) | 3.126 (91,1%) | 33 (1,0%) | 3.433 | 100 | 1,6 |

Nella lettura dei risultati di questa e di altre tabelle va tenuto presente che il totale in colonna non corrisponde a quello riportato in riga, perché uno stesso soggetto può aver ricevuto più vaccini e aver presentato più reazioni avverse.

Si può notare come il 91% dei casi segnalati si riferisce a reazioni non gravi, l'8% a reazioni gravi, mentre la gravità non è indicata solo nell' 1% delle segnalazioni.

Per quanto riguarda l'esito della reazione segnalata è stata riportata: la risoluzione completa in 2.703 casi, la risoluzione con postumi in 22, il miglioramento in 314, la reazione invariata o peggiorata in 65 casi e l'esito non disponibile in 320. La reazione ha avuto un esito fatale in nove casi che si riferiscono a cinque bambini e quattro anziani. In tre bambini una di 4 mesi, uno di 20 mesi e uno di tre anni vaccinati rispettivamente con esavalente + antipneumococco 13, con vaccino antimeningococcico il secondo e contro la varicella il terzo; l'autopsia ha evidenziato un quadro compatibile con la morte in culla nel primo caso e broncopolmonite bilaterale negli altri due casi. Gli altri due decessi relativi ai bambini, di cui non si dispone del referto autoptico, si riferiscono ad una crisi di apnea ed arresto cardiorespiratorio osservati in un bambino di 11 mesi affetto da paralisi cerebrale infantile vaccinato tre giorni prima con esavalente + antipneumococco 13 e ad una bambina con storia di prematurità estrema ed altre patologie che circa dieci minuti dopo la vaccinazione con esavalente + antipneumococco 13 ha presentato cianosi, ipotonia, iporeattività e arresto cardiocircolatorio. Il decesso di questa bambina è avvenuto dopo alcune ore per un nuovo arresto cardiaco, resistente alle manovre di rianimazione. Tuttavia la mancanza di un riscontro autoptico (autopsia non eseguita) non consente di trarre conclusioni definitive sul caso.

Per quanto riguarda i decessi osservati negli anziani si tratta di tre soggetti con pluripatologie di anni 88, 92, e 80 e di una donna di 99 anni nei quali l'esito fatale è stato riportato dopo somministrazione di vaccino antinfluenzale (e in un caso dopo vaccinazione antipneumococco); in considerazione della loro storia clinica è ipotizzabile solo una coincidenza temporale con la vaccinazione.

Nei paragrafi seguenti si discuterà delle caratteristiche delle reazioni osservate con i principali vaccini segnalati. E' d'obbligo sottolineare una certa cautela nell'interpretare i dati, nel senso che una spiccata numerosità di casi segnalati non deve indurre a considerare un vaccino meno sicuro di un altro. Va ricordato infatti che differenti attitudini alla segnalazione spontanea, programmi di immunizzazione diversi da una regione all'altra e l'avvio di attività di FV attiva, sono elementi che possono favorire disomogenee modalità di raccolta dei dati e, potenzialmente, anche fenomeni di distorsione nella loro interpretazione.

Segnalazioni per componente senza indicazione del nome commerciale del vaccino. Come accennato in precedenza sono stati segnalati 45 casi (di cui 8 gravi) di sospette reazioni avverse osservate dopo somministrazione di uno o più vaccini senza che per nessuno di essi venisse fornito il nome commerciale dei prodotti utilizzati. La maggior parte delle segnalazioni riguarda i vaccini antinfluenzali (12 casi), i vaccini MPR (8 casi), i vaccini antipneumococco (5 casi) ed antimeningococococco (5 casi); le rimanenti segnalazioni riguardano altri dieci vaccini differenti tra loro (difterico, difto-tetanico, antiepatite A, antiepatite B, DTP-IPV, DTP-IPV-*HiB*, DTP-IPV-HBV, DTP, HPV, IPV) con una numerosità di casi variabile da uno a tre. Relativamente ai vaccini antinfluenzali, solo in qualche caso è stato esplicitamente riportato che non è stato possibile risalire al nome del vaccino utilizzato (nonostante le ricerche effettuate con il paziente e con il medico curante). Questo conferma la necessità di rilasciare ad ogni paziente vaccinato contro l'influenza stagionale una certificazione attestante tutti i dettagli della vaccinazione effettuata incluso il numero di lotto. Sorprendentemente poi in un paio di segnalazioni è stato

indicato un numero di lotto, ma non il nome commerciale, infine alcuni casi provengono da progetti di FV attiva.

Come già accennato in precedenza, segnalazioni con informazioni parziali non permettono di effettuare alcuna verifica sul vaccino sospetto qualora ce ne fosse la necessità. E' importante sottolineare come, ai fini della sorveglianza post-marketing dei vaccini, sia necessaria una azione sinergica tra chi effettua le vaccinazioni (in particolare le strutture di sanità pubblica) e i responsabili di farmacovigilanza che, in mancanza di informazioni primarie non recuperabili, possono solo inserire in rete dati parziali e di utilità limitata. Questa evidenza rafforza l'idea della necessità di una costante attività di formazione/aggiornamento degli operatori sanitari coinvolti nella sorveglianza dei vaccini.

IV. Segnalazioni di reazioni avverse relative a vaccinazioni pediatriche

Circa il 73% delle segnalazioni riguarda vaccini utilizzati in età pediatrica; di seguito vengono brevemente descritti i risultati delle analisi effettuate per i vaccini segnalati con maggiore frequenza.

Vaccini esavalente

Il vaccino esavalente (DTP, IPV, HBV, Hib) è il vaccino maggiormente utilizzato per l'immunizzazione primaria contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e malattie invasive da *Haemophilus Influentiae tipo B*. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di tre dosi a partire dal terzo mese di vita (3, 5, 11-13 mesi).

Nel 2011 sono state inserite nella RNF 532 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino esavalente pari ad un tasso di segnalazione di 34 per 100.000 dosi vendute (Tabella 6). Rispetto al 2010 la numerosità si può considerare stabile (541 segnalazioni nel 2010) con un lieve aumento della percentuale di gravi dal 12,9% al 14%. In 351 segnalazioni è riportata la somministrazione contemporanea di vaccino esavalente e Prevenar 13 con una percentuale di casi gravi pari al 18%.

Tabella 6. Tasso di segnalazione x 100.000 dosi vendute dei vaccini contenenti DTP, IPV, HBV, Hib (2011)

| | N. segnalazioni | N. dosi vendute (in milioni) | Tasso x 100.000 dosi |
|------------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Esavalente (DTP, IPV, HBV, Hib) | 532 | 1,6 | 34 |

Delle 77 segnalazioni gravi, solo in cinque casi l'esavalente è stato l'unico vaccino somministrato, le altre si riferiscono a co-somministrazioni di cui 2 con vaccino antimeningococco, 3 con vaccino MPR ed i rimanenti 67 casi con vaccino antipneumococcico. Di questa co-somministrazione si parlerà in seguito a proposito del vaccino antipneumococco. La distribuzione per classe sistemico organica delle reazioni segnalate è riportata in tabella 7.

Tabella 7. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino esavalente, n=532), 2011

| SOC | % segnalazioni[^] |
|--|-----------------------------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 75,0 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 21,2 |
| Patologie del sistema nervoso | 16,9 |
| Disturbi psichiatrici | 6,0 |
| Patologie gastrointestinali | 5,1 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 3,9 |
| Patologie vascolari | 3,8 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 2,6 |
| Patologie cardiache | 2,4 |
| Infezioni ed infestazioni | 1,9 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 1,9 |
| Patologie dell'occhio | 0,9 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,8 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,6 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 0,6 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 0,2 |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | 0,2 |

[^] 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.

Le reazioni maggiormente segnalate riguardano la febbre (315), il pianto (39), l'orticaria (34), l'ipotonia (27) e l'eritema (20). Sia la distribuzione delle segnalazioni che la tipologia delle stesse generalmente rientrano in un quadro di eventi previsti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; tuttavia rispetto all'anno precedente si può notare un incremento di reazioni afferenti alla SOC Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: 21 (3,9%) vs 8 (1,5%). Dispnea a parte, sono stati riportati in particolare apnea ed altri problemi respiratori variamente descritti come: fatica respiratoria, sofferenza respiratoria, depressione respiratoria. Questi eventi sono attesi soprattutto in bambini pretermine e alcune segnalazioni riguardano bambini con storia di grave prematurità a partire dalle 24 settimane di gestazione con un peso alla nascita da 760 grammi in su, suggerendo la necessità di valutare l'opzione di effettuare la vaccinazione in ambiente protetto e con attento monitoraggio delle loro condizioni cliniche.

Vaccini tri- tetra- e pentavalente

Segnalazioni di reazioni avverse sono pervenute anche a seguito della somministrazione di altri vaccini disponibili contro DTP, IPV e Hib, in particolare per le dosi di richiamo dell'immunizzazione somministrate dopo il secondo anno di età (Tabella 8). Il tetravalente (DTP, IPV) è il vaccino più utilizzato nel 2011, mentre il pentavalente (DTP, IPV, Hib) è quello con il minor numero di dosi somministrate.

Tabella 8. Tasso di segnalazione x 100.000 dosi vendute dei vaccini tri-, tetra- e pentavalenti contenenti DTP, IPV, HBV, Hib (2011)

| | N. segnalazioni | N. dosi vendute (in milioni) | Tasso x 100.000 dosi |
|------------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------|
| Pentavalente (DTP, IPV, Hib) | 2 | <0,05 | 23 |
| Tetravalente (DTP, IPV) | 221 | 0,6 | 40 |
| Trivalente (DTP) | 85 | 0,3 | 29 |

Per il pentavalente sono stati segnalati due casi di sospette reazioni avverse di cui una grave (comparsa di febbre con vomito ed edema arto inferiore sx, durante la degenza comparsa di crisi convulsiva in apiressia).

Per il tetravalente (DTP, IPV) le segnalazioni sono state 221, di cui 146 per i vaccini di richiamo (Polioinfanrix e Polioboostrix) e 75 per il Tetravac di cui 11 gravi (14,7%). Le reazioni segnalate con maggiore frequenza a seguito della somministrazione del Tetravac sono state la febbre, le reazioni locali e l'orticaria (Tabella 9).

Tabella 9. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Tetravac, n=75), 2011

| SOC | % segnalazioni^A |
|--|-----------------------------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 72,0 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 20,0 |
| Patologie del sistema nervoso | 20,0 |
| Patologie vascolari | 13,3 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 8,0 |
| Patologie gastrointestinali | 6,7 |
| Infezioni ed infestazioni | 4,0 |
| Patologie dell'occhio | 4,0 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 4,0 |
| Patologie cardiache | 2,7 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 1,3 |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | 1,3 |

^A 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.

Trentanove, di cui cinque gravi, sono state le segnalazioni ricevute per il vaccino trivalente Infanrix (DTP) utilizzato sia per l'immunizzazione primaria che come richiamo. Le reazioni segnalate più frequentemente riguardano le Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, le Patologie del sistema nervoso, le Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. In tre delle cinque segnalazioni gravi, è riportata la co-somministrazione tra Infanrix e vaccino antipneumococcico in bambini sotto l'anno di età. Tenuto conto che l'età dei bambini vaccinati è compatibile con la somministrazione del vaccino esavalente, si può ipotizzare un errore di inserimento del nome del vaccino.

Per quanto riguarda i vaccini utilizzati a partire dai 4 anni per il richiamo dell'immunizzazione, sono pervenute 46 segnalazioni per il vaccino trivalente DTP (Boostrix) di cui 7 gravi e 17 per il quadrivalente DTP-IPV (Polioboostrix) incluse due gravi; mentre per il vaccino quadrivalente DTP-IPV (Polioinfanrix), utilizzabile a partire dai 16 mesi, il numero di segnalazioni ricevute, 129 casi, è stato più elevato; in due casi gravi il vaccino è stato co-somministrato con il vaccino MPR. La distribuzione per SOC delle reazioni di Polioinfanrix presentata in tabella 10, mostra come la maggior parte delle reazioni sia concentrata nella SOC Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione. La tipologia delle reazioni afferenti a questa SOC evidenzia un profilo di reattogenicità locale con comparsa, in particolare, di edemi locali anche molto estesi.

**Tabella 10. Distribuzione delle segnalazioni per SOC
(vaccino DTP-IPV, Polioinfranix, n=129), 2011**

| SOC | % segnalazioni [^] |
|--|--------------------------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 88,4 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 17,8 |
| Patologie del sistema nervoso | 7,0 |
| Patologie vascolari | 5,4 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 3,9 |
| Patologie gastrointestinali | 3,1 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 2,3 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 2,3 |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | 0,8 |
| Patologie dell'occhio | 0,8 |
| Patologie cardiache | 0,8 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 0,8 |

[^] 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.

Vaccinazione pneumococcica

Nel 2011 le segnalazioni relative al vaccino antipneumococco-13 valente sono state 449, con una percentuale di casi gravi pari al 17%, mentre per il vaccino eptavalente sono stati segnalati 47 casi (di cui il 19% gravi). Tenuto conto che dal 2010 la vaccinazione pneumococcica con il vaccino eptavalente è stata sostituita da quello 13 valente, questi 47 casi, nonostante le verifiche effettuate, destano qualche dubbio sul vaccino effettivamente utilizzato. Infatti non è noto se fossero ancora disponibili nel 2011 delle dosi residue del vaccino eptavalente o se si è trattato di un errore del segnalatore nel riportare il nome commerciale del vaccino antipneumococco. Per motivi di compliance la vaccinazione antipneumococco viene spesso effettuata in co-somministrazione con l'esavalente, pertanto la distribuzione per SOC del vaccino antipneumococco-13 valente ricalca quella dell'esavalente (Tabella 11, Tabella 7). La febbre, evento atteso nella co-somministrazione, è la reazione segnalata con maggiore frequenza.

**Tabella 11. Distribuzione delle segnalazioni per SOC
(Vaccinazione antipneumococcica-13 valente, n=449), 2011**

| SOC | % segnalazioni[^] |
|--|---------------------------------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 74,8 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 22,0 |
| Patologie del sistema nervoso | 18,7 |
| Patologie gastrointestinali | 5,1 |
| Disturbi psichiatrici | 5,1 |
| Patologie vascolari | 4,0 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 3,3 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 2,0 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 2,0 |
| Patologie cardiache | 2,0 |
| Infezioni ed infestazioni | 1,6 |
| Patologie dell'occhio | 1,1 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,7 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,7 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 0,7 |
| Esami diagnostici | 0,2 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 0,2 |

[^] 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.

Le segnalazioni spontanee sembrano indicare una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi ed in particolari neurologiche quando il vaccino antipneumococco è co-somministrato con l'esavalente rispetto alla sola somministrazione dell'esavalente. Il numero di reazioni neurologiche gravi è maggiore di quelle non gravi (61 vs 44). La tipologia delle reazioni neurologiche descritte presenta diverse manifestazioni cliniche quali, ad esempio, convulsioni febbrili ed afebrili, ipotonia-iporesponsività, perdita di coscienza. L'ipotonia è la quarta reazione segnalata in ordine di frequenza dopo la febbre, il pianto e l'orticaria. A volte la compromissione dello stato di coscienza è descritta insieme a cianosi o pallore.

Analogamente a quanto osservato con le segnalazioni spontanee, i dati raccolti tra novembre 2009 e febbraio 2012 nell'ambito dello studio di "Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini in pediatria", coordinato dall'ISS, evidenziavano un maggior rischio di insorgenza di AESI, anche se non significativo, per la vaccinazione pneumococcica (senza distinzione tra 7 e 13 valente) da sola o in co-somministrazione rispetto a quella con il solo esavalente.

Questi aspetti, emersi fin dall'inizio dell'utilizzo del vaccino antipneumococco-13 valente e consolidatisi, con l'aumentare delle dosi somministrate, sono stati portati all'attenzione del Rapporteur del prodotto e del Pharmacovigilance Working Party dell'EMA e contestualmente è stato condotto un approfondimento a livello nazionale. Il sistema di raccolta dei dati sulle vaccinazioni non ha permesso però di stabilire l'esatta distribuzione dei bambini per numero di dosi di vaccino antipneumococco-13 valente ricevute e la quota in co-somministrazione. La mancanza di un denominatore certo non ha permesso la valutazione quantitativa del potenziale segnale, ma la sua persistenza, derivante sia dai dati di segnalazioni spontanee che dai dati provenienti da una sorveglianza attiva, ha reso necessario l'avvio nel 2012 di un ulteriore approfondimento, attualmente in corso, che prevede la revisione dei dati sia dei vaccinati che delle segnalazioni di sospette reazioni avverse nelle quattro regioni nelle quali era stato osservato il maggior numero di segnalazioni.

Vaccinazione meningococcica

Nel 2011 le segnalazioni di reazioni avverse insorte in bambini (13 mesi) ed adolescenti (12-14 anni) dopo vaccinazione contro il meningococco C sono state 133 (tasso di segnalazione di 20,6 per 100.000 dosi), di cui 29 gravi (21,8%).

La maggior parte delle segnalazioni (110 di cui 19 gravi) è relativa al vaccino Menjugate (tasso di segnalazione 23 per 100.000 dosi), 9 si riferiscono al Meningitec (8 per 100.000 dosi), 6 al Menveo (22 per 100.000 dosi) e le altre fanno riferimento ad altri prodotti o non riportano il nome commerciale.

In 20 delle 110 segnalazioni, il Menjugate è stato riportato come unico vaccino sospettato di aver causato l'evento osservato; negli altri casi invece risulta somministrato contemporaneamente ad altre tipologie di vaccini. In tabella 12 è riportata la distribuzione delle reazioni segnalate del vaccino Menjugate per classe sistemica organica. Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state la febbre, eritema e cefalea.

Tabella 12. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione meningococcica, Menjugate n=110), 2011

| SOC | % segnalazioni[^] |
|--|-----------------------------------|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 60,9 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 37,3 |
| Patologie del sistema nervoso | 24,5 |
| Patologie gastrointestinali | 10,9 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 7,3 |
| Patologie vascolari | 4,5 |
| Infezioni ed infestazioni | 3,6 |
| Disturbi psichiatrici | 3,6 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 2,7 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 2,7 |
| Patologie cardiache | 2,7 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 1,8 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,8 |
| Patologie dell'occhio | 1,8 |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | 0,9 |
| Disturbi del sistema immunitario | 0,9 |
| Patologie renali e urinarie | 0,9 |

[^] 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.

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) anche se negli ultimi anni è aumentato l'uso del vaccino quadrivalente MPRV. Nel 2011 le segnalazioni relative a questi vaccini sono state 399, la maggior parte delle quali (154 segnalazioni) dopo somministrazione del vaccino quadrivalente, che inoltre presenta una quota di reazioni gravi più elevata rispetto ai trivalenti o al monocomponente contro la varicella (Tabella 13).

Tabella 13. Distribuzione delle segnalazioni per i diversi tipi di vaccino contro morbillo, parotite, rosolia e varicella (2011)

| Vaccino | Componente | N. segnalazioni totali (% gravi) | Tasso x 100.000 dosi | N. convulsioni febbrili | N. altre convulsioni |
|---------------|------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| Priorix | MPR | 73 (9,6%) | 19 | 2 | - |
| MMRVaxPro | MPR | 144 (10,4%) | 27 | 3 | - |
| Varivax | V | 20 (15%) | 27 | - | - |
| Varilrix | V | 8 (12,5%) | 9 | - | - |
| Priorix Tetra | MPRV | 154 (18,8%) | 53 | 7 | 4 |

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini MPR e MPRV afferisce a tre SOC principali sia pure con una differente distribuzione percentuale: Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione, Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, e Patologie del sistema nervoso (Tabella 14).

Tabella 14. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella), 2011

| SOC | % segnalazioni ^A | | |
|--|-----------------------------|-----------------|----------------------|
| | Priorix (MPR) | MMRVAXPRO (MPR) | Priorix tetra (MPRV) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 68,5 | 64,6 | 78,6 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 37,0 | 40,3 | 35,1 |
| Patologie del sistema nervoso | 15,1 | 17,4 | 20,1 |
| Patologie gastrointestinali | 8,2 | 6,9 | 5,8 |
| Patologie vascolari | 8,2 | 2,8 | - |
| Patologie dell'occhio | 2,7 | 3,5 | 3,9 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 8,2 | 4,2 | 2,6 |
| Patologie cardiache | 2,7 | 0,7 | 0,6 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 6,8 | 5,6 | 3,2 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 13,7 | 5,6 | 2,6 |
| Infezioni ed infestazioni | 2,7 | 2,8 | 6,5 |
| Disturbi psichiatrici | 1,4 | 1,4 | 4,5 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | - | 0,7 | 3,2 |
| Disturbi del sistema immunitario | - | - | 0,6 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 2,7 | 2,1 | 1,3 |
| Traumatismo | 1,4 | - | 0,6 |

^A 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 novembre 2011 il Working Group Pediatrico dell'AIFA ha redatto una raccomandazione, pubblicata sul sito dell'Agenzia (11), in seguito ad un aumentato rischio di comparsa di convulsioni febbrili dopo la somministrazione della prima dose di vaccino tetravalente (MPRV) rispetto alla somministrazione di vaccini MPR e di vaccino antivaricella, da soli o in co-somministrazione.

Nonostante le evidenze ormai disponibili, alla fine del 2011, è stata condotta un'ulteriore analisi sui dati nazionali delle segnalazioni, a partire dal 2008 (anno di autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino Priorix Tetra), relative a Priorix tetra, Priorix, MMRVaxPro, Varivax e Varilrix e sui dati di vendita fino a luglio 2011. In particolare sono stati analizzati i casi di alcuni eventi di interesse quali le convulsioni febbrili e non, l'atassia/cerebellite e la trombocitopenia/porpora trombocitopenica. I risultati di tale analisi hanno evidenziato per il vaccino MPRV, rispetto agli altri vaccini in studio, un maggior numero di convulsioni febbrili insorte dopo circa una settimana dalla somministrazione del vaccino ed un maggior numero di casi di atassia/cerebellite e la trombocitopenia/porpora trombocitopenica.

Vaccinazione HPV

Nel 2011 sono pervenute 114 segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione del vaccino HPV Gardasil di cui 15 gravi (13,2%) e 1.559 dopo il Cervarix di cui 19 gravi (1,2%). Analizzando la distribuzione geografica delle segnalazioni al Cervarix, si osserva che il 72% proviene dalla Lombardia, in particolare da una azienda sanitaria (Tabella 15). Questo dato potrebbe essere dovuto alla segnalazione degli eventi registrati nel corso del progetto di sorveglianza attiva (Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione HPV), in quanto è noto che durante tali progetti si osserva un incremento di eventi segnalati alla RNF.

Tabella 15. Distribuzione geografica delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccino HPV, 2011

| Regioni | Numero di segnalazioni | |
|------------------|------------------------|------------|
| | CERVARIX | GARDASIL |
| Abruzzo | - | 1 |
| Basilicata | - | 1 |
| Calabria | 6 | - |
| Campania | - | 9 |
| Emilia Romagna | 34 | - |
| Friuli V. Giulia | - | 7 |
| Lazio | - | 13 |
| Liguria | 4 | - |
| Lombardia | 1.120 | 9 |
| Marche | 2 | - |
| P.A. Bolzano | - | 1 |
| P.A. Trento | 2 | - |
| Piemonte | - | 28 |
| Puglia | 17 | 1 |
| Sardegna | 16 | 2 |
| Sicilia | - | 17 |
| Toscana | 354 | - |
| Umbria | 4 | - |
| Veneto | - | 25 |
| Totale | 1.559 | 114 |

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini HPV afferisce alle Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione e Patologie del sistema nervoso (Tabella 16). E' interessante notare però la diversa distribuzione tra i due vaccini, quasi il 50% delle segnalazioni dopo Gardasil si riferisce a Patologie del sistema nervoso, ed una percentuale poco inferiore (40%) alle Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione; mentre per il Cervarix quasi il 90% delle segnalazioni afferisce alla Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, con una quota molto inferiore (31%) alle Patologie del sistema nervoso.

Tabella 16. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione HPV), 2011

| SOC | % segnalazioni [^] | |
|--|-----------------------------|----------|
| | Cervarix | Gardasil |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 86,9 | 40,4 |
| Patologie del sistema nervoso | 31,3 | 48,2 |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 19,9 | 16,7 |
| Patologie gastrointestinali | 14,8 | 19,3 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 6,7 | 24,6 |
| Patologie vascolari | 2,3 | 9,6 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 1,4 | 4,4 |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 1,4 | 0,9 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 1,2 | 8,8 |
| Infezioni ed infestazioni | 0,5 | 2,6 |
| Patologie dell'occhio | 0,3 | 4,4 |
| Esami diagnostici | 0,3 | - |
| Patologie cardiache | 0,2 | - |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,2 | 6,1 |
| Disturbi psichiatrici | 0,2 | 1,8 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 0,2 | 1,8 |
| Patologie renali e urinarie | 0,1 | - |
| Traumatismo | 0,1 | 0,9 |
| Disturbi del sistema immunitario | - | 2,6 |
| Patologie epatobiliari | - | 0,9 |

[^] 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 reazioni riportate con maggiore frequenza per il Gardasil sono state: cefalea (n. 23), piressia (n. 13), nausea (n. 12), orticaria (n. 10); mentre le prime quattro reazioni segnalate dopo Cervarix in ordine di frequenza sono state: dolore in sede di vaccinazione (n. 629), cefalea (n. 458), reazione in sede di vaccinazione (n. 307) e dolore (n. 271). Tra le reazioni gravi va menzionato un caso di concomitante danno epatico acuto e midollare con aplasia, con evidenziata una spiccata attività di tipo citotossico che si è sviluppato, tre mesi dopo la somministrazione di Gardasil, in una ragazza celiaca di 16 anni.

Altri vaccini utilizzati nei bambini

Sporadicamente sono pervenute segnalazioni relative a vaccini monocomponenti utilizzati per le vaccinazioni routinarie (antiepatite B, antipolio) o per vaccinazioni non incluse nel calendario vaccinale come per esempio quella contro l'epatite A. Per quest'ultima vaccinazione, effettuata per lo più in co-somministrazione, spesso con il vaccino MPR, sono stati segnalati 11 casi di reazioni avverse di cui dieci riguardano uno stesso prodotto. Ad eccezione di una segnalazione di edema della glottide e prurito insorto in una tredicenne, i rimanenti nove casi si riferiscono a bambini di un anno di età vaccinati in Puglia, dove la vaccinazione è raccomandata ed offerta a tutti i nuovi nati. In una segnalazione è riportato un caso grave di crisi convulsiva, ipertono e perdita di coscienza.

V. Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antinfluenzale stagionale

La vaccinazione contro l'influenza stagionale viene offerta in via preferenziale alle persone di età uguale o superiore a 65 anni e a tutte le persone di qualsiasi età affette da alcune patologie di base e quindi a rischio di complicanze in corso di influenza; la vaccinazione è raccomandata anche per alcune categorie di lavoratori e per i familiari di soggetti a rischio (12).

La vaccinazione antinfluenzale viene effettuata tra la metà di ottobre e la fine di dicembre con vaccini la cui composizione varia di stagione in stagione. Le analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai vaccini antinfluenzali che vengono di seguito presentate fanno riferimento ad un periodo di insorgenza compreso tra ottobre 2011 e marzo 2012 e non all'anno 2011.

Il vaccino antinfluenzale trivalente stagionale 2011-2012 così come quello della stagione precedente, comprendeva tre antigeni:

- analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1), cosiddetto ceppo "Pandemico";
- analogo al A/Perth/16/2009 (H3N2);
- analogo al ceppo B/Brisbane/60/2008.

Il numero di segnalazioni è passato da 307 nella stagione 2010/2011 a 226 in quella 2011/2012. Sono state osservate 49 sospette reazioni gravi nella stagione 2011/2012 (21,7%), dato sovrapponibile a quanto rilevato nella stagione 2010/2011 (23,8%). Come atteso, la classe di età con il maggior numero di segnalazioni è quella superiore ai 65 anni, per i quali la vaccinazione antinfluenzale raggiunge elevati livelli di copertura rispetto a tutte le altre categorie in cui è raccomandata (Tabella 17).

Tabella 17. Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali. Stagioni 2010/2011-2011/2012

| Fascia di età (anni) | 2010-2011 | | 2011-2012 | |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Totale (%) | Gravi (%) | Totale (%) | Gravi (%) |
| < 2 | - | - | 4 (1,8) | 1 (25,0) |
| 2-11 | 26 (8,5) | 3 (11,5) | 21 (9,3) | 2 (9,5) |
| 12-17 | 3 (1,0) | - | 3 (1,3) | 1 (33,3) |
| 18-65 | 126 (41,0) | 22 (17,5) | 82 (36,2) | 15 (18,3) |
| > 65 | 152 (49,5) | 48 (31,6) | 116 (51,0) | 30 (25,8) |
| Totale | 307 (100) | 73 (23,8) | 226 (100) | 49 (21,7) |

La qualità delle segnalazioni è complessivamente buona in termini di completezza del dato: nell'81% delle schede è indicato il lotto del vaccino e solo in 3 segnalazioni su 226 non è compilato l'esito della reazione. Nella tabella 18 è riportata la distribuzione dell'esito.

**Tabella 18. Distribuzione delle segnalazioni a vaccini antinfluenzali stagionali per esito.
Stagione 2011/2012**

| Esito | N | % |
|---------------------------------|------------|------------|
| Risoluzione completa | 123 | 54,4 |
| Risoluzione con postumi | 7 | 3,1 |
| Miglioramento | 47 | 20,8 |
| Reazione invariata o peggiorata | 10 | 4,4 |
| Decesso | 3 | 1,3 |
| Non disponibile | 33 | 14,6 |
| Non compilato | 3 | 1,3 |
| Totale | 226 | 100 |

Gli eventi avversi segnalati più frequentemente sono stati, come nelle stagioni precedenti: febbre, cefalea, eritema, orticaria, reazioni locali, che sono reazioni attese e riportate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei vaccini antinfluenzali.

Dall'analisi delle sospette reazioni avverse per SOC risulta, rispetto alla stagione precedente, un incremento delle Patologie del sistema nervoso, anche se la proporzione di reazioni gravi è rimasta invariata; delle Infezioni ed infestazioni (la proporzione di reazioni gravi è diminuita); delle Patologie dell'occhio; delle Patologie dell'orecchio e del labirinto; delle Patologie cardiache e delle Patologie del sistema emolinfopoietico (Tabella 19).

Tabella 19. Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccini antinfluenzali stagionali). Stagioni 2010/2011-2011/2012

| SOC | % segnalazioni ^A | |
|--|-----------------------------|-----------|
| | 2010/2011 | 2011/2012 |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | 63,8 | 55,8 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 23,8 | 22,1 |
| Patologie del sistema nervoso | 19,9 | 26,1 |
| Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo | 10,7 | 10,2 |
| Patologie gastrointestinali | 7,8 | 9,7 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 6,2 | 8 |
| Patologie vascolari | 5,5 | 4,9 |
| Infezioni ed infestazioni | 2,9 | 8 |
| Esami diagnostici | 2,3 | 0,9 |
| Disturbi psichiatrici | 2,0 | 0,4 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 1,6 | 0,4 |
| Patologie dell'occhio | 1,3 | 2,7 |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 1,3 | 2,7 |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | 1,3 | 1,8 |
| Disturbi del sistema immunitario | 1,0 | 0,9 |
| Patologie cardiache | 0,7 | 4 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 0,7 | 3,5 |
| Patologie renali ed urinarie | 0,7 | 0,9 |
| Patologie congenite, familiari e genetiche | 0,3 | 0 |
| Patologie endocrine | 0,3 | 0 |
| Patologie epatobiliari | 0,3 | 0,4 |

^A 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.

Nella stagione 2011-2012, le reazioni a carico del sistema nervoso segnalate con maggiore frequenza sono state: la cefalea (n. 19), le parestesie (n. 9) e sei casi di sindrome di Guillain Barrè. Tra le reazioni relative alle Patologie del sistema emolinfopoietico sono state riportati due casi di anemia emolitica autoimmune (immunoemolitica) in due donne rispettivamente di 57 e 65 anni affette da pluripatologie in cui l'anemia emolitica si è manifestata dopo 6 giorni dalla vaccinazione influenzale nel primo caso e dopo 10-15 nel secondo.

Nel database della RNF sono presenti otto casi di anemia emolitica insorta entro 15 giorni dalla somministrazione di vaccino antinfluenzale; i casi si riferiscono a sei vaccini differenti di cui due adiuvati. Essendo l'insorgenza di questi eventi molto rara, è stata ipotizzata un'azione scatenante da parte del vaccino antinfluenzale con un meccanismo di mimetismo molecolare "*Molecular Mimicry*"(13).

VI. Altre vaccinazioni dell'adulto

Le analisi effettuate sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse osservate negli adulti dopo immunizzazione, ed escludendo quelle già menzionate in altre parti del rapporto, riguardano essenzialmente pochi vaccini, spesso in co-somministrazione, tra cui: 53 segnalazioni, di cui 3 gravi, relative a vaccini tetanici e 84 segnalazioni, di cui 4 gravi, relative a vaccini diftoteranici osservate nella popolazione di 18-64 anni. Le reazioni riportate con maggiore frequenza per i vaccini tetanici sono quelle locali, mentre per i vaccini diftoteranici sono state eritema e febbre. Dopo la vaccinazione antipneumococcica sono invece pervenute 57 segnalazioni di cui sette gravi, prevalentemente in soggetti anziani (35 casi). Ventiquattro casi di sospette reazioni avverse, di cui uno grave, sono stati segnalati dopo la somministrazione del vaccino contro la febbre gialla, e reazioni riportate più frequentemente sono state la febbre (n. 10) e la linfadenopatia (n. 6).

VII. Conclusioni

Nel corso del 2011 il sistema di vaccinovigilanza si è consolidato. Le varie attività svolte, sia nell'ambito della segnalazione spontanea che della vigilanza attiva, testimoniano l'esistenza di un sistema funzionante e di una sorveglianza sotto controllo. Va inoltre considerato il fatto che le attività di monitoraggio della sicurezza sono incardinate in un sistema di sorveglianza internazionale molto più ampio, nell'ambito del quale intercorrono continuamente scambi di informazione e sviluppo di procedure ed azioni condivise. Tuttavia, a livello nazionale, permangono ancora alcune criticità da risolvere ed aspetti da migliorare sia in termini di formazione che di pronta disponibilità dei dati di esposizione ai vaccini.

Si descrive come esempio di criticità da migliorare il problema insorto sulla vaccinazione contro l'encefalite giapponese. Nel maggio 2011, a seguito del risultato di un test per la *potency* e dopo valutazione del Comitato per i prodotti medicinali ad uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali, è stato disposto il ritiro di un lotto di un vaccino contro l'encefalite giapponese che avrebbe potuto essere meno potente del previsto e quindi non indurre una completa protezione immunitaria nei vaccinati. Il CHMP aveva quindi raccomandato la rivaccinazione dei soggetti che dovevano recarsi in zone a rischio e che avevano ricevuto una o due dosi del lotto citato, inoltre aveva richiesto il controllo di altri lotti (14). La questione viene citata come esempio delle difficoltà operative che può comportare un problema simile. Infatti, identificare e rintracciare i soggetti vaccinati con un lotto specifico di un vaccino non risulta possibile se all'atto della somministrazione del vaccino non è prevista la registrazione dei dati del ricevente e del prodotto, in particolar modo per quei vaccini disponibili anche presso le farmacie aperte al pubblico. Questo aspetto è ancora più rilevante per i vaccini molto diffusi, come ad esempio quelli antinfluenzali; per quest'ultimi anche ad inizio della campagna vaccinale 2012-13 è stata inviata una comunicazione a tutti i Responsabili di Farmacovigilanza ed a tutti i Responsabili Regionali per le attività di Prevenzione per richiamare l'attenzione sulle principali necessità legate alla sorveglianza.

A parte le criticità menzionate da risolvere, il sistema di sorveglianza post-marketing dei vaccini è comunque pienamente operante sia per quanto riguarda la sorveglianza passiva che per quella attiva. Per poter contare su una vaccinovigilanza sempre più efficiente è necessario, da un lato continuare e migliorare le attività di monitoraggio in modo da cogliere anche minimi cambiamenti e, dall'altro lato rafforzare le attività che permettono di stabilire la popolazione esposta ai vaccini; a tal fine è indispensabile la collaborazione di tutti i soggetti coinvolti nelle vaccinazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Alfonsi V, D'Ancona F, Rota MC, Giambi C, Ranghiasi A, Iannazzo S, Regional coordinators for infectious diseases and vaccinations. Immunisation registers in Italy: a patchwork of computerisation. Euro Surveill. 2012;17(17):pii=20156.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20156>.
2. Drug Information Journal, 2008: [VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts](#).
3. Reporting of adverse drug reactions may be influenced by feedback to the reporting doctor" Eur J Clin Pharmacol (2007) .
4. Expectations of general practitioners and specialist doctors regarding the feedback received after reporting an adverse drug reaction. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2008; 17:76-81.
5. Bonhoeffer J et al. Guidelines for collection, analysis and presentation of vaccine safety data in surveillance systems. Vaccine 2009; 27:2289–2297.
6. CIOMS/WHO Working Group su Vaccine Pharmacovigilance.\ <http://www.cioms.ch/index.php/component/booklibrary/?task=view&Itemid=&id=45&catid=58> .
7. ABC Tool Brighton Collaboration <http://brightoncollaboration.org/public>.
8. Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination A multi-country European epidemiological investigation <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Vaesco%20report%20FINAL%20with%20cover.pdf>.
9. Nota Informativa Importante su Inflexal V (e altri nomi commerciali) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-inflexal-v-ed-altri-nomi-commerciali-12102011>.
10. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia, 2009-2010. A cura di: C. Santuccio, F. Trotta, L. Tartaglia, D. Morlino, R. Da Cas, S. Spila Alegiani, R. Raschetti, F. Menniti Ippolito, S. Salmaso. AIFA, novembre 2011.
11. Raccomandazioni del Working Group Pediatrico dell'AIFA su utilizzo dei vaccini MPRV <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/raccomandazioni-del-working-group-pediatrico-dellaifa-su-utilizzo-dei-vaccini-mprv>.
12. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2011-2012. <http://www.ministerosalute.it>
13. Montagnani S, Tuccori M, Lombardo G, Testi A, Mantarro S, Ruggiero E, and Blandizzi C. Autoimmune Hemolytic Anemia Following MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine Administration: A Report of Two Cases. The Annals of Pharmacotherapy 2011 January, Volume 45.
14. Press release EMA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicato-stampa-ema-su-ixiaro>

APPENDICE 1

Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2011

Coperture vaccinali* (per 100 abitanti) calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA.

| Regione | POL3 | DTP3 | DT-DTP3 | EpB3 | MPR1- MPRV | M- MPR1- MPRV | Hib3 |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|---------------------|-------------|
| Piemonte | 95,9 | 95,9 | 96,0 | 95,9 | 92,2 | 92,2 | 95,4 |
| Valle d'Aosta | 95,6 | 95,2 | 95,3 | 94,8 | 86,2 | 86,4 | 94,9 |
| Lombardia | 97,0 | 96,9 | 97,1 | 96,2 | 93,9 | 94,6 | 95,9 |
| P.A. Bolzano | n.p. | n.p. | n.p. | n.p. | n.p. | n.p. | n.p. |
| P. A. Trento | 95,9 | 95,7 | 95,8 | 95,5 | 89,0 | 89,1 | 95,1 |
| Veneto | 95,3 | 95,3 | 95,3 | 95,1 | 92,3 | 92,5 | 94,7 |
| FVG | 96,0 | 96,2 | 96,7 | 95,4 | 91,6 | 91,6 | 95,0 |
| Liguria | 96,7 | 96,7 | 96,7 | 96,7 | 85,6 | 85,7 | 96,3 |
| Emilia Romagna | 96,5 | 96,2 | 96,6 | 96,3 | 92,8 | 92,9 | 95,4 |
| Toscana | 96,2 | 95,8 | 98,6 | 95,9 | 92,1 | 92,2 | 95,2 |
| Umbria | 97,8 | 97,8 | 97,8 | 97,4 | 94,7 | 94,7 | 97,5 |
| Marche | 97,2 | 97,1 | 97,1 | 97,1 | 92,3 | 92,4 | 97,1 |
| Lazio | 96,6 | 96,5 | 96,5 | 99,9 | 90,0 | 90,0 | 96,8 |
| Abruzzo | 99,1 | 99,1 | 99,1 | 99,1 | 91,9 | 91,9 | 99,1 |
| Molise | 99,0 | 99,0 | 99,0 | 99,0 | 89,7 | 89,7 | 99,0 |
| Campania | 91,9 | 91,9 | 91,9 | 90,2 | 86,5 | 86,5 | 88,1 |
| Puglia | 96,9 | 96,9 | 96,9 | 96,9 | 92,7 | 92,7 | 97,2 |
| Basilicata | 98,6 | 98,6 | 98,6 | 98,6 | 92,4 | 92,4 | 98,6 |
| Calabria | 95,4 | 95,4 | 95,4 | 95,4 | 82,5 | 82,5 | 95,4 |
| Sicilia | 94,8 | 94,8 | 94,8 | 94,8 | 90,1 | 90,1 | 94,8 |
| Sardegna | 96,1 | 91,4 | 96,0 | 96,0 | 92,7 | 95,8 | 96,0 |
| Italia | 96,4 | 96,1 | 96,6 | 96,3 | 90,6 | 90,8 | 95,9 |

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

Aggiornamento 12 ottobre 2012

Legenda:

n.p. = dati non pervenuti

Fonte: elaborazioni UFFICIO V ex DGPREV - Malattie infettive e profilassi internazionale.

Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione – Direzione generale della prevenzione del MINISTERO DELLA SALUTE

Appendice 2

Elenco dei vaccini utilizzati nel 2011 per la prevenzione delle malattie infettive (Fonte: elaborazione OsMed su dati del sistema di tracciatura e IMS Health)

| ATC | Tipo vaccino | Dosi 2011 (x 1000) |
|------|---|-----------------------|
| J07A | DT | 463,4 |
| | DTP | 295,7 |
| | Vaccino colerico | 36,4 |
| | Vaccino haemophilus influenzae b | 8,5 |
| | Vaccino meningococcico | 157,2 |
| | Vaccino meningococcico gruppo c | 487,3 |
| | Vaccino pneumococcico | 2.008,6 |
| | Vaccino tetanico | 791,0 |
| | Vaccino tifoideo | 438,4 |
| J07B | HPV | 762,5 |
| | IPV | 43,3 |
| | MPR | 928,3 |
| | MPR-Varicelloso | 289,0 |
| | Vaccino della febbre gialla | 48,4 |
| | Vaccino encefalite giapponese | 1,7 |
| | Vaccino epatitico a | 190,1 |
| | Vaccino epatitico a+vaccino epatitico b (dna r) | 34,1 |
| | Vaccino epatitico b (dna r) | 212,0 |
| | Vaccino influenzale | 13.718,8 |
| | Vaccino rabbico | 9,5 |
| | Vaccino rotavirus | 33,0 |
| | Vaccino varicelloso | 163,4 |
| J07C | DT-IPV | 15,2 |
| | DTP-IPV | 551,9 |
| | DTP-IPV-HBV-Hib | 1.554,3 |
| | DTP-IPV-Hib | 8,7 |

Appendice 3

Calendario nazionale delle vaccinazioni per l'infanzia e l'adolescenza in vigore nel 2011

| Vaccino | Età | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------|----------------------|---------|---------|---------|--------------------|----------|------------------------|----------|----------|----------|------------------------|------------|--|
| | nascita | 3° mese ¹ | 4° mese | 5° mese | 6° mese | 11° mese | 13° mese | 15° mese | 24° mese | 36° mese | 5-6 anni | 11-12 anni | 14-15 anni | |
| Difterite-Tetano-Pertosse | | DTaP | | DTaP | | DTaP | | | | | DTaP | Tdap | | |
| Poliomielite | | 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 ³ | | | | | | | | |
| Meningococco C | | | | | | Men C ⁶ | | | | | | | | |
| Varicella | | | | | | | | Varicella ⁷ | | | | Varicella ⁸ | | |

Legenda

DTaP: vaccinazione antidifterico-tetanico-pertosica

Tdap: vaccino difto-tetanico-pertosico 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
- E' 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