



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

**Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing
dei vaccini in Italia
Anno 2013**

www.agenziafarmaco.gov.it

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2013

www.agenziafarmaco.gov.it

A cura di:

Carmela Santuccio
Francesco Trotta
Patrizia Felicetti
Caterina Bonetto
(AIFA - Ufficio di Farmacovigilanza)

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

Grafica & impaginazione:
Ivano Comessatti
(AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

Questo Rapporto deriva dalle attività condotte con il **Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini** per la cui composizione si rinvia all'appendice 4.

Si riportano di seguito i nominativi dei referenti e degli altri colleghi che hanno contribuito alla stesura di questo rapporto:

Istituto Superiore di Sanità:

A. Bella; A. Filia

Regione Campania:

CRFV: A. Capuano, MG. Sullo

Regione Emilia Romagna:

CRFV: L. Martelli D. Carati, E. Sangiorgi, L. Osbello, D. Motola, M. Melis

Prevenzione: M. G. Pascucci

Regione Liguria:

CRFV: C. Merlano, S. Zappettini

Prevenzione: C. Alicino, G. Icardi

Regione Lombardia:

CRFV: O. Leoni

Prevenzione: G. Monaco

Regione Piemonte:

Prevenzione: L. Ferrara

Regione Puglia:

CRFV: M. Lomastro; G. Labate

Prevenzione: S. Tafuri, G. Calabrese

Regione Umbria:

CRFV: G. Bucaneve, R.E. Rocchi, V. Blandini

Prevenzione: A. Tosti

Regione Veneto:

CRFV: U. Moretti, L. Gonella

Prevenzione: G. Zanoni, R. Opri

Un ringraziamento va inoltre a tutti i segnalatori che hanno inviato le segnalazioni di sospette reazioni avverse e ai responsabili di FV che le hanno gestite.

Il quarto rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia prosegue l'attività dell'AIFA volta a fornire l'informazione di ritorno ai segnalatori ed, in generale, a tutti gli operatori sanitari che operano nel campo dei vaccini.

In continuità con i rapporti precedenti, i contenuti del quarto rapporto relativo al 2013 sono concentrati sull'analisi delle segnalazioni spontanee a seguito di vaccinazione ma forniscono contemporaneamente un aggiornamento degli eventi significativi avvenuti nel 2013 legati a vaccini e vaccinazioni, pertanto è stato ritenuto opportuno richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sulle evidenze disponibili in materia di sicurezza vaccinale.

Il quarto rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia si arricchisce anche di contributi regionali in particolare con il capitolo *L'altra faccia della medaglia: le malattie*, in cui viene presentato un focus su esperienze regionali relative agli effetti della mancata vaccinazione contro il morbillo negli operatori sanitari e con il capitolo dedicato ai vaccini antiepatite A.

A completamento dell'informazione fornita al lettore sulla sorveglianza postmarketing, nel rapporto relativo al 2013 è stata aggiunta una sezione finale in cui viene presentato un elenco di lavori concernenti i vaccini, pubblicati nell'anno di riferimento, a cui hanno partecipato autori/gruppi italiani.

Giuseppe Pimpinella

(Dirigente Ufficio di Farmacovigilanza)

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia. Anno 2013

In questo rapporto viene presentata l'attività di sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta in Italia nel 2013. Nella prima parte sono descritti i principali eventi che nel 2013 hanno riguardato i vaccini. Nelle parti seguenti, sono riportate le elaborazioni effettuate sulle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse registrate nella rete nazionale di farmacovigilanza, osservate dopo somministrazione di vaccini. In entrambe le sezioni vengono presentate anche alcune esperienze regionali. Nella terza parte viene fornito un aggiornamento sulle attività di sorveglianza attiva. Alla fine del rapporto viene riportato un breve elenco di articoli di autori/gruppi italiani riguardanti vaccini, pubblicati durante il 2013.

Nota introduttiva alla lettura dei dati

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

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

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

Report on post-marketing surveillance of vaccines in Italy during 2013

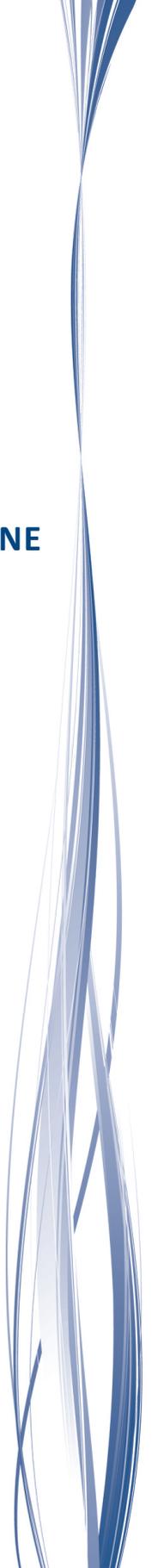
This report presents the post-marketing surveillance of vaccines conducted in Italy during 2013. In the first section the main events occurred during the year 2013 with impact on the vaccines are presented. In the following sections the results of the analysis performed on adverse reactions observed after the administration of vaccines and reported through the national pharmacovigilance network are described. In both sections also regional experiences are presented. In the third section an update on the active surveillance is provided. In the end of the report a short list of articles published in 2013 on vaccines with Italian authors or co-authors is presented.

Principali abbreviazioni usate nel testo

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AESI	Adverse Event of Special Interest
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
DT	Difterite-Tetano
DTP	Difterite-Tetano-Pertosse
FV	Farmacovigilanza
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
GBS	Guillain Barré Syndrome
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
HBV	Hepatitis B Virus
HBA	Hepatitis A Virus
HiB	Haemophilus influenzae tipo b
HSP	Henoch-Schönlein Porpora
IC	Intervallo di confidenza
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
OR	Odds Ratio
PRR	Proportional Reporting Rate
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RMP	Risk Management Plan
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
SOC	Systemic Organ Class
WHO	World Health Organization

INTRODUZIONE	7
PRINCIPALI EVENTI DEL 2013 CON IMPATTO SULLE VACCINAZIONI	11
- Aspetti regolatori	13
- Sviluppo vaccinovigilanza a livello nazionale: stato dell'arte	14
- L'altra faccia della medaglia: le malattie	15
- Morbillo contratto da personale sanitario non vaccinato	16
- Ritorno dal passato: vaccini e autismo	19
- Progetto Advance	21
SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: ASPETTI GENERALI	23
- Premessa	25
- Aggiornamento segnalazioni anni precedenti	26
- I dati del 2013	27
SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: DATI 2013 PER TIPOLOGIA DI VACCINO	33
- Vaccini esavalenti	35
- Vaccini tri- e tetravalente	37
- Vaccinazione antipneumococcica	40
- Vaccinazione antimeningococcica	41
- Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella	42
- Vaccinazione HPV	44
- Altri vaccini	46
- Segnalazioni di reazioni avverse dopo vaccinazione antiinfluenzale stagionale	49
MONITORAGGIO SEGNALI	51
- Vaccini antiepatite A	53
- Fontanella bombata dopo vaccinazione esavalente	57
- Vaccino anti-rotavirus e invaginazione intestinale	60
SORVEGLIANZA ATTIVA	65
- Incidenza dell'invaginazione intestinale nella popolazione pediatrica italiana	67
- Progetto interregionale sui vaccini	68
ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI EDITE NEL CORSO DEL 2013	71
CONCLUSIONI	77
APPENDICE	81
- Appendice 1. Coperture vaccinali in età pediatrica nel 2013	83
- Appendice 2. Vaccini utilizzati nel 2013	84
- Appendice 3. Calendario vaccinale	85
- Appendice 4. Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini	86

INTRODUZIONE



In analogia e continuità con i precedenti, questo Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia – anno 2013, redatto in collaborazione con i componenti del gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini, oltre ad offrire un aggiornamento dei dati delle segnalazioni spontanee delle sospette reazioni avverse e delle iniziative di sorveglianza attiva, presenta una sezione dedicata ai principali eventi del 2013 con impatto sui vaccini.

Segue l'aggiornamento sulle malattie prevenibili da vaccino (altra faccia della medaglia), con un focus su esperienze regionali relative agli effetti della mancata vaccinazione contro il morbillo negli operatori sanitari.

Nel 2013 è stata osservata una recrudescenza dei timori per l'autismo a seguito di vaccinazioni, pertanto è stato ritenuto opportuno richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sulle evidenze disponibili.

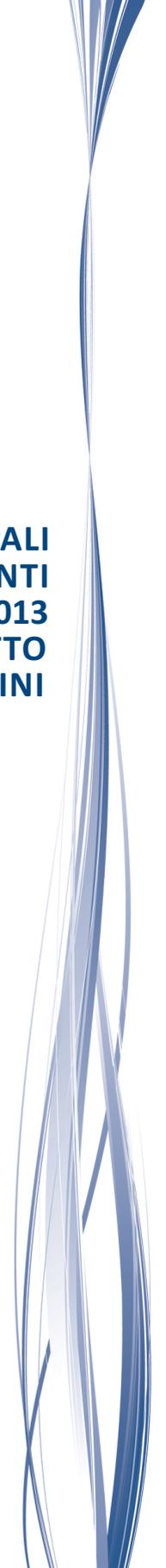
In questo Rapporto la descrizione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse è stata integrata con un aggiornamento relativo ai casi di sospette reazioni avverse degli anni precedenti, ricevute dopo la stesura dei precedenti rapporti.

Si ricorda che i dati vengono forniti in modo aggregato indipendentemente dalla valutazione del nesso di causalità. L'obiettivo principale delle segnalazioni spontanee è quello di generare segnali che dovranno poi essere valutati ed eventualmente approfonditi, da ciò consegue che la descrizione degli eventi segnalati non presuppone automaticamente una relazione causale con il vaccino somministrato. Seguono alcuni esempi di tematiche trattate nell'analisi dei segnali e poiché nel 2013 è stato osservato un incremento dei casi di epatite A di origine alimentare, anche in assenza di segnali specifici è stata prevista una sezione dedicata alla vaccinazione contro questa malattia presentando l'esperienza dell'unica regione italiana, la Puglia, che ha disposto l'offerta gratuita nel proprio piano regionale delle vaccinazioni.

Infine quest'anno si è ritenuto opportuno presentare al lettore un elenco di lavori a cui hanno partecipato autori/gruppi italiani concernenti i vaccini e pubblicati nell'anno di riferimento. Le iniziative di monitoraggio in ambito sia di sicurezza che di effectiveness sui vaccini sono molteplici, ma probabilmente poco note.

Il presente rapporto vaccini completo di questa integrazione offre strumenti di conoscenza e di approfondimento agli operatori sanitari con la duplice intenzione di fornire un riscontro a tutti coloro che hanno segnalato sospette reazioni avverse e contestualmente di contribuire a ridurre incertezze su vaccini e vaccinazioni fornendo evidenze.

**PRINCIPALI
EVENTI
DEL 2013
CON IMPATTO
SUI VACCINI**



ASPETTI REGOLATORI

Nel 2013 è stata finalizzata e pubblicata sul sito dell'EMA la "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or population-specific considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases"¹. Si tratta di un modulo delle Good Pharmacovigilance Practices realizzato per rafforzare la conduzione delle attività di farmacovigilanza relative ai vaccini. La guida, da considerare insieme agli altri moduli GVP per questioni di carattere generale, focalizza l'attenzione su aspetti peculiari dei vaccini e in particolare sui contenuti specifici dei piani di gestione del rischio e sull'analisi dei segnali dei vaccini.

Un'altra importante modifica regolatoria² del 2013 riguarda i vaccini antinfluenzali e i requisiti per l'aggiornamento annuale dei ceppi in seguito alle raccomandazioni del WHO sulla composizione dei vaccini inattivati o vivi attenuati per ogni stagione influenzale. L'esperienza acquisita negli anni ha permesso di comprendere che gli studi di immunogenicità, che venivano condotti in precedenza, non sono necessari in quanto la variazione annuale del ceppo circolante non ha un impatto rilevante sul profilo di immunogenicità e inoltre essendo studi di piccole dimensioni, non possono fornire importanti elementi di sicurezza in grado di modificare un profilo noto. È stato invece ritenuto necessario rafforzare il monitoraggio nel corso degli anni sia dell'effectiveness prodotto-specifica sia della sicurezza attraverso un potenziamento della sorveglianza passiva, attiva, o tramite l'uso dei database; a tal fine è stata successivamente emanata nel 2014 una guida: "Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU"³.

Nel 2013 è continuata l'attività di rilevamento dei segnali ai sensi della Direttiva UE 84/2010 e per quanto riguarda i vaccini il Comitato per la valutazione dei Rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha espresso le proprie raccomandazioni in relazione a segnali concernenti vaccini influenzali, vaccini pandemici, vaccini contro il papillomavirus. Le raccomandazioni sono disponibili sul sito web dell'EMA⁴.

In merito ai vaccini contro il papillomavirus sono stati valutati diversi segnali: asma, insufficienza ovarica, sindrome tachicardia posturale ortostatica ed in particolare il segnale relativo all'insorgenza della sindrome di dolore regionale complesso legato alla vaccinazione HPV, che a giugno 2013 aveva portato le autorità giapponesi a sospendere la vaccinazione di routine.

Dopo una revisione cumulativa dei dati richiesti alle aziende titolari il PRAC ha ritenuto che le evidenze disponibili non supportano una relazione causale tra somministrazione del vaccino e insorgenza della *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS).

Nel 2013 è stato inoltre autorizzato un vaccino contro il meningococco di tipo B per la protezione dei soggetti a partire dai due mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata dalla *Neisseria Meningitidis* gruppo B.

BIBLIOGRAFIA

1. "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Product- or population-specific considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases".
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/12/WC500157839.pdf

>

2. "Explanatory note on the withdrawal of the note for guidance on harmonisation of requirements for influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96) and of the core SmPC/PL for inactivated seasonal influenza vaccines" (CMDh/128/2003/Rev5 and CMDh/129/2008/Rev3)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/08/WC500147010.pdf
3. Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165492.pdf
4. PRAC recommendations on safety signals
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c#section2

SVILUPPO VACCINOVIGILANZA A LIVELLO NAZIONALE: STATO DELL'ARTE

A livello nazionale le attività di vaccinovigilanza nel 2013 sono continuate, in particolare sono andate consolidandosi la collaborazione e la produzione del gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali che nel 2014 è stato formalizzato con un provvedimento AIFA disponibile sul sito web dell'Agenzia¹.

Tale formalizzazione rappresenta il raggiungimento di una tappa importante nello sviluppo della vaccinovigilanza in Italia, perché pone le basi del primo nucleo di una infrastruttura formale e stabile di stakeholders, che dovrà interagire non solo per l'analisi dei segnali dei vaccini, ma anche per partecipare ad altre iniziative nazionali/internazionali in materia di vaccinovigilanza, su richiesta di AIFA e per sviluppare altre iniziative/strumenti finalizzati a migliorare la sorveglianza.

Oltre all'analisi dei segnali, il gruppo di lavoro si è occupato dell'aggiornamento e dello sviluppo delle definizioni di caso a livello nazionale (attività ancora in corso) e dell'applicabilità ai casi italiani dell'algoritmo aggiornato sul causality assessment del WHO (Causality assessment of an adverse event following immunization – User manual for the revised WHO classification)².

Il nuovo algoritmo OMS per la valutazione del nesso di causalità prevede un minor numero di categorie rispetto al precedente: consistent, inconsistent, indeterminate. Prima di applicarlo sulle segnalazioni nazionali al fine di operare in modo omogeneo su tutto il territorio, il gruppo di lavoro ha concordato sulla predisposizione di una versione italiana semplificata, nella quale le categorie sono state tradotte con i termini "correlabile", "non correlabile" e "indeterminato". Una quarta categoria è inoltre rappresentata dai casi non classificabili per carenze informative rilevanti nella segnalazione.

Dopo un primo test pilota condotto con quattro CRFV, è stato effettuato un nuovo test su una selezione di segnalazioni di reazioni avverse gravi coinvolgendo tutti i CRFV/prevenzioni partecipanti all'analisi dei segnali, discutendo insieme i risultati ottenuti dal test e concordando una serie di punti chiave finalizzati a ridurre al massimo la potenziale variabilità interpretativa. Poiché la valutazione del nesso di causalità viene effettuata nell'ambito e per le finalità delle segnalazioni spontanee, in altri termini per la precoce identificazione di segnali di allerta, va da sé che in quest'ottica sono di minor interesse le reazioni correlabili con il vaccino perché verosimilmente note e già presenti negli stampati dei prodotti, mentre rivestono una maggiore importanza i casi in cui il nesso è classificato come "indeterminato", rivalutabile a distanza in caso di nuove segnalazioni e nuove evidenze. Si tratta quindi di valutazioni che non hanno nulla a che vedere con finalità di tipo medico legale, che non sono di pertinenza della farmacovigilanza. Valutare il nesso di causalità può inoltre costituire un'opportunità per migliorare la qualità delle schede, dovendo necessariamente acquisire i dati

mancanti e completare gli elementi informativi necessari alla valutazione, viene inoltre migliorata anche la fase qualitativa dell'analisi del segnale in quanto diventa possibile escludere i casi inconsistenti (non correlabili).

L'applicazione del nuovo algoritmo dell'OMS è operativa a partire da gennaio 2015 e per facilitarne l'uso in modo uniforme è stata predisposta un'apposita linea guida condivisa con gli addetti ai lavori.

BIBLIOGRAFIA

1. Determina vaccinovigilanza
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determina_vaccinovigilanza.pdf
2. Causality assessment of an adverse event following immunization – User manual for the revised WHO classification
http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/

L'ALTRA FACCIA DELLA MEDAGLIA: LE MALATTIE

La fiducia nelle vaccinazioni è fortemente influenzata dalle informazioni disponibili su benefici e rischi dei vaccini, ma anche dalla disinformazione circolante; fluttuazioni di tale fiducia con conseguente calo delle vaccinazioni non sono rare facendo dimenticare l'altra faccia della medaglia e cioè le malattie infettive che sono prevenibili con vaccino. Per quanto sia migliorato il contesto generale, la possibilità di insorgenza e diffusione di una malattia infettiva trasmissibile e prevenibile con vaccino non va trascurata, anche in considerazione della maggiore possibilità e velocità degli spostamenti delle persone.

Secondo quanto riportato nell'Annual Report 2013 pubblicato da ECDC¹, che presenta i dati epidemiologici aggiornati al 2011 delle malattie prevenibili da vaccino nei vari paesi europei, per l'Italia risulterebbero in calo rispetto all'anno precedente i casi notificati di malattia invasiva da *Haemophilus influenzae*, abbastanza stabili i casi di malattia invasiva da meningococco con due casi in più rispetto all'anno precedente e leggermente in calo i casi confermati da malattia invasiva da pneumococco.

Per quanto riguarda il morbillo nel 2011 sono state osservati picchi epidemici in vari stati europei tra cui l'Italia in cui i casi notificati sono stati 5.190.

E' stato inoltre osservato un incremento di casi di poliomielite a livello mondiale, osservati in zone endemiche e non endemiche, che hanno richiamato l'attenzione sul fatto che la malattia può essere reintrodotta anche in paesi "polio free", in presenza di individui suscettibili². Un'altra malattia per la quale è stato registrato nel 2013 un incremento di casi è stata l'epatite A con un picco epidemico tra aprile e maggio legato al consumo di alimenti (frutti di bosco surgelati)³. L'aumento dei casi è stato osservato anche in vari paesi europei ed ha portato l'Agenzia Europea per la sicurezza alimentare, su richiesta della Commissione europea, ad istituire un gruppo di lavoro finalizzato a esaminare con rappresentanti dell'autorità nazionale le informazioni provenienti dai vari paesi interessati dallo stesso ceppo epidemico⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Pubblicazioni European Centre for Disease Prevention and Control
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/annual_epidemiological_report/Pages/epi_index.aspx
2. Risk of introduction and transmission of wild-type polio virus in EU/EEA countries following events in Israel and Syria - updated risk assessment December 2013 ECDC website
http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=983
3. Comunicato su Epatite A - Frutti di Bosco Ministero Salute
http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=127&area=Malattie_infettive
4. Aggiornamento su Epatite A - Frutti di Bosco Ministero Salute 11_2013
http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1176

MORBILLO CONTRATTO DA PERSONALE SANITARIO NON VACCINATO

Le malattie prevenibili con vaccinazione come il morbillo, la parotite, la rosolia, la varicella, l'epatite B, l'influenza e la pertosse rientrano fra le infezioni correlate all'assistenza ospedaliera con tutto il carico di conseguenze che tali patologie comportano. L'immunizzazione attiva del personale sanitario suscettibile contro queste malattie, rappresenta quindi un intervento sicuro ed efficace per il controllo delle infezioni nosocomiali.

In tema di vaccinazioni nel personale sanitario si riporta quanto presente nel sito del Ministero della Salute con il titolo "Vaccinazioni per gli operatori sanitari" (www.salute.gov.it):

"Gli operatori sanitari, a causa del loro contatto con i pazienti e con materiale potenzialmente infetto, sono a rischio di esposizione a malattie infettive prevenibili con la vaccinazione. L'obiettivo di un adeguato intervento di immunizzazione nel personale sanitario è fondamentale per la prevenzione e il controllo delle infezioni. Programmi di vaccinazione ben impostati possono, infatti, ridurre in modo sostanziale il numero degli operatori suscettibili e i conseguenti rischi sia di acquisire pericolose infezioni occupazionali, sia di trasmettere patogeni prevenibili con la vaccinazione ai pazienti o ad altri operatori."

La base legislativa delle vaccinazioni negli operatori sanitari è il Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81.

Nonostante la disponibilità, ormai da diversi anni, di un vaccino efficace e sicuro, il morbillo ha ancora un impatto importante di sanità pubblica in molti Paesi europei e questo a causa della insufficiente copertura vaccinale, specialmente in alcuni gruppi specifici di popolazione. Negli ultimi anni si sta assistendo a livello europeo alla ripresa delle epidemie di morbillo, con il verificarsi di numerosi focolai, anche in ambito ospedaliero. A luglio 2014, l'OMS Europa ha pubblicato il bollettino "Who EpiBrief 2/2014" che descrive focolai epidemici in Repubblica Ceca, Irlanda, Lettonia, Polonia, Federazione russa, Spagna ed Ex Repubblica Jugoslava di Macedonia, e le misure di controllo messe in atto in questi Paesi. Nei focolai segnalati in Repubblica Ceca, Lettonia e Spagna si sono verificati casi tra operatori sanitari suscettibili.

È stato stimato che dal 17 al 45% dei casi di morbillo descritti in caso di epidemia, sono contratti in seguito ad un'esposizione avvenuta nel corso di una visita medica.¹

I focolai nosocomiali di morbillo sono spesso associati a una severa morbilità e mortalità riguardando gruppi di persone più vulnerabili. Inoltre, comportano dei costi elevati per il loro contenimento e possono portare a una interruzione della regolare attività ospedaliera soprattutto se gli ospedali non hanno la possibilità di reperire facilmente i dati sullo stato immunitario del loro personale e delle altre persone esposte.

Causa la maggiore possibilità di esposizione, gli operatori sanitari hanno un rischio di circa 18-19 volte più elevato, rispetto alla popolazione generale di uguale età, di infettarsi con il morbillo.^{2,3}

Una più forte raccomandazione e consapevolezza ed una maggior copertura vaccinale contro il morbillo negli operatori sanitari possono contribuire a raggiungere l'obiettivo di eliminare il

morbillo posto dall'OMS per la regione europea per il 2015 (*Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection: WHO European Region strategic plan*). Anche il "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015" pone tra i suoi obiettivi quello di migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo da diffondere tra gli operatori sanitari, nonché di aumentarne la copertura vaccinale.

Per quanto riguarda l'Italia, recenti focolai con trasmissione nosocomiale, che hanno coinvolto pazienti e operatori sanitari, sono stati segnalati in Puglia, Sardegna, Piemonte ed Emilia Romagna.

In Piemonte la sorveglianza del morbillo ha permesso di evidenziare la presenza di casi in ambito ospedaliero, sia a carico di pazienti ricoverati sia a carico di operatori sanitari. Il numero dei casi che ha interessato questi ultimi, nel periodo 2012-2014, è riportato nella tabella 1.

TABELLA 1
Casi di morbillo in operatori sanitari - Regione Piemonte
(2012-2014)

	Anno 2012 (1 lug - 31 dic)	Anno 2013 (1 lug - 31 dic)	Anno 2014 (1 lug - 31 dic)	Totale
Casi totali morbillo	236	694	531	1.461
Casi in operatori sanitari	10	15	9	34
% casi in operatori sanitari	4,24	2,16	1,70	2,33

Solo uno degli operatori sanitari coinvolti è risultato vaccinato con 1 dose di MPR.

I casi di morbillo in ambito nosocomiale hanno interessato, in questi tre anni di sorveglianza, anche soggetti ricoverati: almeno 13 pazienti hanno contratto il morbillo in ambito ospedaliero, nessuno dei ricoverati con morbillo è risultato vaccinato.

Tra le complicanze, causate dal morbillo, e maggiormente segnalate, vi sono la diarrea, la ce-
feale, la fotofobia, l'ingrossamento linfonodale e la cheratocongiuntivite.

In Emilia-Romagna la sorveglianza dei casi di morbillo mostra che negli anni 2012-2014, in ac-
cordo con i dati europei, il 13% circa dei casi segnalati ha riguardato operatori sanitari, come
evidenziato nella tabella 2.

TABELLA 2
Casi di morbillo in operatori sanitari - Regione Emilia-Romagna
(2012-2014)

	Anno 2012 (1 lug - 31 dic)	Anno 2013 (1 lug - 31 dic)	Anno 2014 (1 lug - 31 dic)	Totale
Totale casi morbillo	25	102	181	308
Totale operatori sanitari	4	16	21	41
% casi in operatori sanitari	16,0	15,7	11,6	13,3
Infermiere	2	7	8	17
Medico	2	5	8	15
Operatore socio-sanitario	-	3	4	7
Altro personale servizi sanitari	-	1	1	2

Tutto il personale che ha contratto la malattia risultava non vaccinato.

Nei primi 7 mesi del 2014 sono stati segnalati 27 focolai epidemici di morbillo, di cui sei (22%) in ambito ospedaliero. I focolai nosocomiali hanno coinvolto pazienti, medici, infermieri, personale del 118 e relativi familiari. In particolare, fra i focolai ospedalieri, appare di particolare serietà quello che ha interessato un reparto di oncematologia pediatrica nel quale il caso indice, un bambino ricoverato per sospetto linfoma, ha contagiato due infermieri. Si evidenzia la gravità del fatto che membri del personale in servizio presso un reparto così delicato siano suscettibili al morbillo e pertanto potenzialmente in grado di trasmettere la malattia ai bambini ricoverati, portatori di gravi patologie.

Si ricorda che il morbillo acquisito da una persona immunodepressa può essere mortale (Tabella 3).

TABELLA 3

Focolai di morbillo in operatori sanitari - Regione Emilia-Romagna
(2012-2014)

	Anno 2012 (1 lug - 31 dic)	Anno 2013 (1 lug - 31 dic)	Anno 2014 (1 lug - 31 dic)	Totale
N. totale focolai	25	102	181	308
N. focolai con coinvolgimento di operatori sanitari	4	16	21	41

La percentuale di operatori sanitari suscettibili al morbillo è stata valutata in alcuni studi svolti negli USA e i risultati sono diversi, variando dal 5 all'11%, mentre in Italia è difficile reperire dati in questo senso.

Un'Azienda Unità Sanitaria Locale della Regione Emilia-Romagna si è particolarmente impegnata nello screening degli operatori: alla visita in assunzione e, per il personale già assunto, nel corso della visita periodica viene proposto il test di ricerca IgG per morbillo e varicella, qualora non sia disponibile un precedente esito sierologico. La vaccinazione viene offerta ai suscettibili con un counseling individuale. Dal 2008 al 2013 sono stati testati 2.800 operatori sanitari, fra questi 57 (2% del totale) sono risultati IgG negativi verso il morbillo; 19 hanno aderito all'offerta vaccinale, gli altri o hanno rifiutato la vaccinazione o non hanno ancora risposto. La AUSL in questione non ha riportato casi di morbillo nel 2014.

Oltre al morbillo, tra le malattie prevenibili con vaccino, anche la varicella vede spesso il coinvolgimento di operatori sanitari. Sempre in Emilia-Romagna, dal 1 luglio 2012 al 30 giugno 2014, sono stati segnalati 59 casi di varicella in operatori sanitari e 7 focolai in ambiente nosocomiale. Si sottolinea che la varicella può presentarsi con un quadro gravissimo, fino a portare alla morte, se contratta da persone immunodepresse.

Si ricorda poi come la copertura della vaccinazione antinfluenzale fra gli operatori sanitari risulta molto bassa. I pochi dati disponibili mostrano tassi di copertura che variano dal 10,9% al 24,3%.^{4,5,6} Anche nel caso dell'influenza gli operatori sanitari dovrebbero vaccinarsi tutti gli anni con il duplice scopo di proteggere i pazienti con cui possono venire a contatto e quindi per la salvaguardia della salute soprattutto dei più deboli, e per evitare l'interruzione di servizi essenziali di assistenza in caso di epidemia influenzale.

Da tutte queste considerazioni emerge l'importanza di aumentare l'impegno e le azioni per raggiungere e sensibilizzare gli operatori sanitari e per aumentarne la consapevolezza nei confronti delle malattie infettive prevenibili con vaccinazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Morbid Mortal Wkly Report 1990; 39: 473-476; Pediatrics 1987; 79: 356-358
2. Immunization of Health-Care Personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - Recommendations and Reports November 25, 2011 / 60(RR07);1-45
3. Maltezou HC, Wicker S Measles in health-care settings. American Journal of Infection Control 41 (2013) 661-3.
4. Istituto Superiore di Sanità. InFluNet: Sorveglianza Epidemiologica. Istituto Superiore di Sanità 2014 [cited 2014 Mar 24]; Available from: URL: <http://www.iss.it/flue/>.
5. Esposito S, Bosis S, Pelucchi C, Tremolati E, Sabatini C, Semino M, et al. Influenza vaccination among healthcare workers in a multidisciplinary University hospital in Italy. BMC Public Health 2008; 8: 422.
6. Blank PR, Schwenkgenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. J Infect 2009 Jun; 58(6): 446-58.

RITORNO DAL PASSATO: VACCINI E AUTISMO

La presunta associazione tra vaccinazioni (in particolare con vaccini MPR) e l'insorgenza dell'autismo, è tornata di attualità nel 2013, richiamando l'attenzione dei media e generando confusione e preoccupazione nell'opinione pubblica.

Alcuni casi di autismo osservato dopo somministrazione di vaccini sono stati sporadicamente segnalati nel corso degli anni, ma la loro presenza nei data base nazionali o internazionali, come è noto, non rappresenta di per sé un elemento a sostegno di una ipotesi causale dell'associazione, in primo luogo perché vengono segnalate le "sospette" reazioni avverse, in secondo luogo perché l'attività di reporting ha dei limiti influenzati e influenzabili da diversi fattori tra cui vanno considerati effetti dei media e anche, specialmente per i vaccini, potenziali meccanismi risarcitori. L'importanza delle segnalazioni è quella di generare segnali di allarme che vanno poi approfonditi per conferma o smentita attraverso altri strumenti.

Nel caso dell'associazione tra autismo e vaccini MPR è stato possibile acquisire negli anni rilevanti evidenze scientifiche contrarie a tale associazione, incluso il parere su autismo e vaccini MPR espresso dal Global Advisory Committee on Vaccine Safety del WHO¹; in particolare è opportuno riflettere sui seguenti punti:

- Lo studio che dimostrava l'associazione tra MPR e autismo pubblicato dalla rivista Lancet nel 1998 si è rivelato una frode scientifica tanto da essere ritirato dalla stessa rivista; l'autore è stato anche radiato dall'Ordine dei Medici del Regno Unito.
- Una revisione sistematica della Cochrane Collaboration pubblicata nel 2012² non evidenzia alcun rischio di autismo a seguito di vaccinazione MPR.
- L'Institute of Medicine (IoM) degli USA nell'ultimo rapporto "Adverse Effects of Vaccines Evidence and Causality" pubblicato nel 2011 dedica un capitolo alla vaccinazione MPR e il rischio di autismo³. L'analisi dello IoM identifica 4 studi osservazionali con una elevata qualità metodologica disegnati per testare l'associazione tra MPR e autismo. Tutti gli studi identificati, in modo consistente, riportano una associazione nulla. Inoltre, non viene rilevata alcuna evidenza di tipo meccanicistico a supporto dell'associazione MPR-autismo. Pertanto, le conclusioni dello IoM sono a favore dell'esclusione di una relazione causale tra il vaccino MPR e l'autismo.

Da quanto riportato sopra, appare evidente che, a differenza di altre presunte associazioni tra eventi avversi e vaccini per le quali non possono essere tratte conclusioni a causa della presenza di molteplici incertezze, nel caso della presunta associazione tra MPR e autismo siamo in presenza di un numero considerevole di studi disponibili condotti in setting diversi (diversi modelli assistenziali, diversi paesi, ecc.) che riportano risultati consistenti tra loro, che non sostengono l'ipotesi di una relazione causale vaccino-autismo. Nella tabella 4 viene presentata una sintesi delle evidenze disponibili.

I sospetti di un legame tra autismo e vaccinazioni non si limitano ai vaccini MPR ma riguardano in generale diversi prodotti in particolare i vaccini contenenti tiomersale. La sicurezza relativa alla presenza di questo componente nei vaccini è stata valutata in passato dalle autorità regolatorie⁴⁻⁷ nel 1990, nel 2000, nel 2004 e nel 2006; nonostante ciò timori e sospetti non sembrano essere definitivamente fugati. In una recente meta-analisi gli autori hanno preso in rassegna vari studi e hanno di fatto escluso l'esistenza di un legame tra vaccini, con e senza timerosal, e disturbi dello spettro autistico.⁸

TABELLA 4

Vaccini e autismo: sintesi delle evidenze disponibili

	Evidenze epidemiologiche
1) Chen W., S. Landau, P. Sham e E. Fombonne. 2004. No evidence for links between autism, MPR and measles virus. <i>Psychological Medicine</i> 34 (3): 543 – 553.	Limiti degli studi: dati provenienti da un sistema di sorveglianza passivo e mancavano di un confronto con una popolazione non vaccinata o di un confronto adatto a evitare un errore sistematico ecologico.
2) Dales L., S. J. Hammer e N. J. Smith. 2001. Time trends in autism and in MPR immunization coverage in California. <i>Journal of the American Medical Association</i> 285 (9): 1183 – 1185.	
3) Fombonne E., e S. Chakrabarti. 2001. No evidence for a new variant of measles – mumps – rubella – induced autism. <i>Pediatrics</i> 108 (4): E58.	
4) Fombonne E, R. Zakarian, A. Bennett, L. Y. Meng e D. Mc Lean – Heywood. 2006. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: Prevalence and links with immunizations. <i>Pediatrics</i> 118 (1): E139 – E150.	Mancando i dati personali e individuali non era possibile effettuare un confronto tra i tassi d'incidenza di autismo prima e dopo la vaccinazione nella popolazione in studio che si sottoponeva nella stragrande maggioranza a immunizzazione attiva con MPR.
5) Geier D.A. e M. R. Geier. 2004 a. A comparative evaluation of the effects of MPR immunization and mercury doses from thimerosal – containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. <i>Medical Science Monitor</i> 10 (3): P133 – P139.	
6) Honda H., Y. Shimizu e M. Rutter. 2005. No effect of MPR withdrawal on the incidence of autism: A total population study. <i>Journal of Child Psychology and Psychiatry and allied Disciplines</i> 46 (6): 572 – 579.	
7) Kaye J. A., M. D. Melero – Montes e H. Jick. 2001. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: A time trend analysis. <i>British Medical Journal</i> 322 (7284): 460 – 463.	
8) Makela A., J. P. Nuorti e H. Peltola. 2002. Neurologic disorders after measles – mumps – rubella vaccination. <i>Pediatrics</i> 110 (5): 957 – 963.	
9) Mrozek .- Budzyn D., e A. Kieltyka. 2008. The relationship between MPR vaccination level and the number of new cases of autism in children [in Polacco]. <i>Przegląd Epidemiologiczny</i> 62 (3): 597 – 604.	
10) Steffenburg S., U. Steffenburg e C. Gillberg. 2003. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: Comorbidity, pre – and perinatal background, and seizure characteristics. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> 45 (11): 724 – 730.	
11) Takahashi H., S. aria, K. Tanaka – Taya e N. Okabe. 2001. Autism and infection / immunization episodes in Japan. <i>Japanese Journal of Infectious Diseases</i> 54 (2): 78 – 79	
12) Takahashi H., s. Suzumura, F. Shirakizawa, N. Wada, K. Tanaka – taya, S. arai, N. Okabe, H. ichikawa e T. sato. 2003. An epidemiological study in Japanese autism concerning routine childhood immunization history. <i>Japanese Journal of Infectious diseases</i> 6 (39): 114 – 117.	
1) DeStefano F., T. K. Bhasin, W. W. Thompson, M. Yeargin – Allsop e C. Boyle. 2004. Age at first measles – mumps – rubella vaccination in children with autism and school – matched control subjects: A population – based study in metropolitan Atlanta. <i>Pediatrics</i> 113 (2): 259 – 266.	
2) Richler J., R. Luyster, S. Risi, W. L. Hsu, G. dawson, r. Bernier, M. Dunn, S. Hepburn, S. L. Hyman, W. M. McMahon, J. Goudie – Nice, N. Minshew, S. rogers, M. Sigman, M. A. Spence, w. A. Gol-	Studi con gravi limiti metodologici che precludono la loro inclusione nella valutazione del legame tra vaccino MPR - morbillo parotite rosolia e autismo.

Evidenze epidemiologiche

- dberg, H. tager – Flusberg, F. R. Volkmar, e C. Lord. 2006. Is there a “regressive phenotype” of autism spectrum disorder associated with the measles – mumps – rubella vaccine? A CPEA study. *Journal of Autism and developmental Disorders* 36 (3): 299 – 316.
- 3) Schultz S. T., H. S. Klonoff – Cohen, D. L. Wingard, N. A. Akshoomoff, c. A. Macera e M. Ji. 2008. Acetaminophen (paracetamol) use, measles – mumps – rubella vaccination and autistic disorder – the results of a parent survey. *Autism* 12 (3): 293 – 307.
- 4) Taylor B., E. Miller, R. Langan, N. Andrews, A. Simmons e J. Stowe. 2002. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: Population study. *British medical Journal* 324 (7334): 393 – 396.
- 5) Uchiyama T., M. Kurosawa e Y. Inaba. 2007. MPR – vaccine and regression in autism spectrum disorders: Negative results presented from Japan. *Journal of Autism and developmental Disorders* 37 (2): 210 – 217.
- 1) Farrington C. P., E. Miller e B. Taylor. 2001. MPR and autism: Further evidence against a causal association. *Vaccine* 19 (27): 3632 – 3635.
- 2) Madsen K. M., A. Hviid A., M. Vestegaard, D. Schendel, J. Wohlfahrt, P. Thorsen, J. Olsen e M. Melbye. 2002. A population – based study of measles, mumps and rubella vaccination and autism. *New England Journal of Medicine* 347 (19): 1477 – 1482.
- 3) Mrozek-Budzyn D., A. Kieltyka e R. Majewska. 2010. Lack of association between measles – mumps – rubella vaccination and autism in children: A case – control study. *Pediatric Infectious Disease Journal* 29 (5): 397 – 400.
- 4) Smeeth L., C. Cook, P. E. Fombonne, I. Heavey, P. L. C. Rodrigues, p. P. G. Smith e P. A. J. Hall. 2004. MPR vaccination and pervasive developmental disorders: A case – control study. *Lancet* 364 (9438): 963 – 969.
- 5) Taylor B., E. Miller, C. P. Farrington, M. C. Petropoulos, I. Favor - Mayaud, J. Li e P. A. Waight. 1999. Autism and measles, mumps and rubella vaccine: No epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 353 (9169): 2026 – 2029.

Studi che non hanno dimostrato l'associazione vaccinazione autismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Weekly epidemiological Record 24 January 2003 N4.2003,78 17-24
<http://www.who.int/wer>
2. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD004407. DOI: 10.1002/14651858.CD004407.pub3.
3. Adverse Effects of Vaccines Evidence and Causality Edited by Kathleen Stratton, Andrew Ford, Erin Rusch, and Ellen Wright Clayton. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines; Institute of Medicine Washington (DC): National Academies Press (US); August 25, 2011. ISBN-13: 978-0-309-21435-3 ISBN-10: 0-309-21435-1
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190024/>
4. EMEA/20962/99
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003902.pdf
5. EMEA/CPMP/1578/00
6. EMEA/CPMP/VEG/1194/04
7. EMEA/CHMP/VWP/19541/2007
8. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014 Jun 17;32(29):3623-9.

PROGETTO ADVANCE

Nel 2013 è stato lanciato il progetto ADVANCE (Accelerated Development of Vaccine benefit-risk collaboration in Europe), progetto quinquennale sostenuto dalla IMI (Innovative Medicines Initiative), che ha ricevuto il supporto dall'EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking (ADVANCE grant n° 115557).

Il progetto riunisce l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), nonché i produttori di vaccini, Agenzie di Sanità Pubblica e Agenzie Regolatorie, esperti accademici. ADVANCE è coordinato dall'Erasmus University Medical Center nei Paesi Bassi. A livello italiano partecipano ad ADVANCE anche la rete di pediatri Pedianet e la ASL della Provincia di Cremona, fornendo un contributo allo sviluppo della

metodologia e garantendo l'utilizzo della propria banca dati al consorzio che andrà a delineare la futura infrastruttura paneuropea.

Lo scopo di ADVANCE è quello di revisionare, sviluppare e verificare i metodi, le fonti dei dati e le procedure per lo sviluppo di una struttura paneuropea efficiente e sostenibile che possa produrre rapidamente dati per la valutazione dei benefici e rischi dei vaccini. Per approfondimenti è consultabile il sito specifico <http://www.advance-vaccines.eu/>.

**SEGNALAZIONI
DI SOSPETTE
REAZIONI
AVVERSE:
ASPETTI
GENERALI**



PREMESSA

Prima di passare alla lettura dei risultati delle analisi condotte sulle segnalazioni ricevute si ritiene opportuno richiamare l'attenzione su alcuni concetti preliminari al fine di evitare che i risultati prodotti possano essere erroneamente interpretati:

a) **gravità**: in farmacovigilanza il criterio secondo il quale una segnalazione viene definita grave non è stabilito su base soggettiva ma è definito dalla normativa (Dlgs 219/2006). Una reazione è definita grave quando:

- È fatale
- Ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- Ha provocato invalidità grave o permanente
- Ha messo in pericolo la vita del paziente
- Ha causato anomalie congenite e/o difetti alla nascita

Pertanto, nei casi in cui si verificano queste condizioni, ad esempio un ricovero in ospedale, potrebbero risultare gravi reazioni che di per se non lo sono;

b) **sospette reazioni avverse**: le reazioni avverse sono inserite in rete in forma codificata attraverso la selezione di un termine del dizionario MedDRA, il dizionario medico per le attività di regolamentazione che è costituito dalla terminologia medica internazionale, elaborata nell'ambito della Conferenza Internazionale dell'Armonizzazione (ICH) dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici. Va tenuto presente che MedDRA ha una struttura peculiare caratterizzata da:

- relazioni di equivalenza (raggruppamento di sinonimi sotto Termini Preferiti o Preferred Terms)
- relazione di gerarchia che fornisce gradi di subordinazione o superordinazione. In sintesi la struttura gerarchica è costituita da: Classi sistemiche organiche (SOC), termini di gruppo di alto livello (HLGT), termini di alto livello (HLT), termini preferiti (PT) e termini di basso livello (LLT).

Rimandando per maggiori informazioni al sito www.meddra.org, per le finalità di questo rapporto si ritiene opportuno ricordare che le SOC, in totale 26 classi, rappresentano il livello più alto della gerarchia, i termini preferiti descrivono un concetto medico unico e sono usati in fase di recupero e analisi dei dati e sono oltre 20.000 mentre i termini di basso livello che sono utilizzati in fase di inserimento dati sono oltre 70.000 (MedDRA versione 17.0).

Nel presente rapporto i dati vengono quindi presentati per lo più in forma aggregata per SOC ricordando che ogni SOC include un'ampia varietà di concetti medici diversi, ad esempio la

SOC Patologie del sistema nervoso include condizioni come la cefalea o la sonnolenza e non solo convulsioni o encefalopatie, analogamente la SOC dei Disturbi psichiatrici include irrequietezza o agitazione e non solo disturbi più rilevanti.

AGGIORNAMENTO SEGNALAZIONI ANNI PRECEDENTI

Nei precedenti rapporti sulla sorveglianza post-marketing in Italia relativi agli anni 2009-2010, 2011 e 2012 l'analisi delle sospette reazioni avverse è stata effettuata elaborando i dati per anno di insorgenza della reazione ponendo il limite alla data di inserimento alcuni mesi dopo l'inizio dell'anno successivo (15 luglio per i primi due rapporti e 31 marzo per il rapporto del 2012). La scelta del criterio "data di insorgenza" permette di riportare le segnalazioni, e quindi le reazioni osservate, all'esposizione nello stesso anno, ma ha il limite di non considerare le segnalazioni che sono notificate anche molti mesi dopo e che nel caso dei vaccini possono essere anche numerose, dal momento che reazioni non gravi vengono facilmente riferite non subito ma in occasione della somministrazione della dose successiva. La stessa situazione potrebbe verificarsi anche scegliendo un criterio più stabile come la data di inserimento, ma questa scelta avrebbe lo svantaggio di includere numerose segnalazioni riferite ad anni differenti da quello oggetto del rapporto e quindi non riconducibili all'esposizione nell'anno di riferimento. Al fine di non tralasciare queste informazioni, si riporta nella tabella 5 un breve aggiornamento sulle segnalazioni di reazioni avverse osservate negli anni 2009-2010, 2011 e 2012 ma inserite in rete dopo la chiusura dei dati all'epoca dei rapporti stessi e disponibili al 31 marzo 2014.

TABELLA 5

Aggiornamento delle segnalazioni di reazioni avverse (2009-2012)

Classe Terapeutica	Anni 2009-2010		Anno 2011		Anni 2012	
	Totale	%	Totale	%	Totale	%
J07B - Vaccini virali	250	88,0	669	90,8	65	32,7
J07A-Vaccini batterici	33	11,6	62	8,4	125	62,8
J07C-Vaccini batterici e virali in associazione	29	10,2	64	8,7	123	61,8

L'alta percentuale di segnalazioni sospette relative a vaccini virali riscontrabile fino al 2011 è riconducibile alla vaccinazione anti HPV per la quale era in corso una sorveglianza attiva che già stata commentata nei precedenti rapporti.

Tra le segnalazioni non incluse nei precedenti rapporti, perché pervenute dopo la chiusura del database è stato segnalato a giugno 2013 un caso di anemia emolitica insorta dopo vaccinazione contro l'epatite A in una bambina di sedici mesi che ha portato ad effettuare un approfondimento sulla presenza di analoghi casi pediatrici nel database nazionale.

Complessivamente sono stati individuati in banca dati nove casi per lo più ben documentati; diversi bambini hanno dovuto essere sottoposti a trattamenti con farmaci biologici o con altri immunosoppressori. Pur essendo l'evento una condizione molto rara in pediatria, si è ritenuto opportuno verificare gli esiti a distanza, anche in considerazione della severità delle forme cliniche che sembrerebbero svilupparsi nei casi insorti in seguito a vaccinazione come evidenziato anche nelle "Raccomandazioni per la gestione del bambino con anemie emolitiche autoimmuni" pubblicata a novembre 2013 dall'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica.

Dalle informazioni acquisite con i follow up, è risultata, a distanza di tempo (variabile ma al massimo entro un anno), la normalizzazione del quadro clinico osservato dopo trattamenti variamente combinati tra loro di cortisonici, emotrasfusioni, immunoglobuline e rituximab. In un caso all'episodio di anemia emolitica autoimmune è seguita la comparsa di epatite gigantomaculosa confermata da biopsia. Ad eccezione di un bambino, tutti gli altri non hanno effettuato ulteriori vaccinazioni dopo l'episodio di anemia emolitica.

I DATI DEL 2013

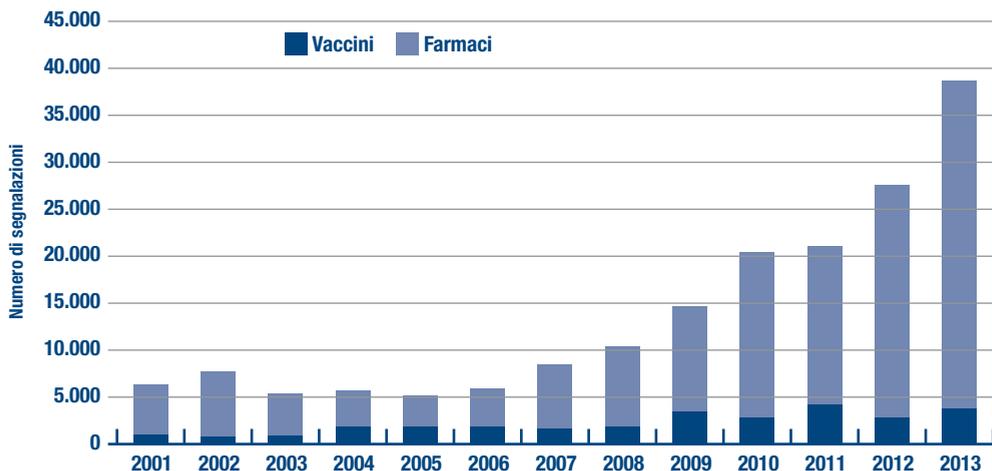
Alla data del 31.03.2014 risultavano inserite in rete 3.727 segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a vaccini (elaborazione per classe ATC J07) con insorgenza nel 2013 pari a circa il 9% del totale (40.957 segnalazioni). I casi di letteratura sono stati esclusi.

Vi sono inoltre 84 casi in cui è stato riportato il vaccino sospetto (o i vaccini sospetti) solo in termini di componenti, senza alcun riferimento al nome commerciale sfuggendo così alle analisi per classificazione ATC del prodotto utilizzato. Per questa ragione le analisi presentate nelle pagine seguenti si riferiscono a un totale di 3.727 segnalazioni, mentre gli 84 casi vengono sinteticamente presentati dopo la descrizione dei casi a esito fatale.

Per molti vaccini l'offerta vaccinale proposta riguarda diverse classi di età (basti pensare alla vaccinazione contro lo pneumococco 13 valente non più limitata ai bambini), ma considerato che, in assenza di un denominatore estraibile dalle anagrafi vaccinali che permetta di definire non solo le dosi somministrate ma anche la tipologia dei vaccinati, l'unico denominatore disponibile è rappresentato dai dati di vendita dei vaccini che non permettono di stratificare bambini, adulti e anziani.

Dall'analisi delle segnalazioni 2013 si è osservato un notevole incremento rispetto all'anno precedente (da 2.555 segnalazioni nel 2012 a 3.727 nel 2013), raggiungendo i livelli già elevati del 2009 e 2011 (Figura 1).

FIGURA 1
Andamento delle segnalazioni a vaccini e farmaci per anno (2001-2013)



Nel 2013 il tasso di segnalazione a vaccini è stato pari a 18 segnalazioni per 100.000 dosi (Tabella 6). Va tenuto conto che, nel calcolo del tasso di segnalazione, non sono state considerate le dosi relative ai lisati batterici (ATC J07AX) .

E' stata osservata una forte variabilità regionale, con il tasso di segnalazione del Nord (29,9 per 100.000 dosi) triplo rispetto a quello del Centro e del Sud (rispettivamente 9,9 e 7,4 per 100.000 dosi). Un terzo delle segnalazioni è rappresentato da una sola regione (Veneto) con un tasso di segnalazione di 75,7 per 100.000 dosi; il tasso elevato è spiegabile dalla presenza di diversi progetti di sorveglianza attiva in corso nelle regioni.

TABELLA 6

Distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi per regione (2013)

Regione	Numero di segnalazioni	Numero di dosi (in migliaia)	Tasso di segnalazione x 100.000 dosi
Piemonte	312	1.306	23,9
Valle d'Aosta	4	40	10,0
Lombardia	494	2.610	18,9
P.A. Bolzano	38	578	6,6
P.A. Trento	93	173	53,8
Veneto	1.233	1.629	75,7
Friuli V. Giulia	87	521	16,7
Liguria	180	903	19,9
Emilia Romagna	339	1.544	22,0
Toscana	235	1.234	19,0
Umbria	13	323	4,0
Marche	58	514	11,3
Lazio	95	1.990	4,8
Abruzzo	17	394	4,3
Molise	0	106	0,0
Campania	61	1.758	3,5
Puglia	86	1.793	4,8
Basilicata	8	209	3,8
Calabria	29	555	5,2
Sicilia	315	2.113	14,9
Sardegna	30	466	6,4
Totale	3.727	20.760*	18,0
Nord	2.780	9.304	29,9
Centro	401	4.062	9,9
Sud e Isole	546	7.394	7,4

* escluse le dosi relative ai lisati batterici (ATC J07AX)

In tabella 7 è riportata la distribuzione, in termini assoluti e percentuali, delle segnalazioni per le principali categorie di segnalatori. Analogamente a quanto riscontrato negli anni precedenti, oltre metà delle segnalazioni sono pervenute da operatori sanitari dei distretti o dei centri vaccinali inclusi nella categoria "altro" o dagli specialisti. Rispetto al 2012 sono diminuite le segnalazioni provenienti da farmacisti, pediatri di libera scelta e medici di medicina generale, mentre sono aumentate quelle degli infermieri e dei pazienti (il numero delle schede inviate dai pazienti sono passate da 23 del 2012 a 163 del 2013).

TABELLA 7

Distribuzione delle segnalazioni per fonte (2013)

Fonte	Segnalazioni	
	N.	%
Specialista	1.109	30,1
Medico ospedaliero	592	16,1
Infermiere	276	7,5
Pediatra di libera scelta	195	5,3
Medico di medicina generale	164	4,5
Paziente	163	4,4
Farmacista	144	3,9
Forze armate	9	0,2
Altro	1.030	28,0
Totale	3.682*	100,0

* in 45 segnalazioni non è stata riportata la fonte

In relazione all'età, circa il 78% delle segnalazioni (2.915) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, il 5% gli adolescenti (177), l'11% gli adulti (406) e il 6% i soggetti ultrasessantacinquenni (229). Rispetto al 2012, si è osservato un forte aumento della segnalazione nella fascia di età 1 mese - meno di 2 anni (dal 34% al 63%) (Tabella 8).

TABELLA 8

Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età (2013)

Fascia di età	Segnalazioni		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
meno di 1 mese	3	0,1	2	67	1	33
da 1 mese a meno di 2 anni	2.341	62,8	1.195	51	1.146	49
da 2 a 11 anni	571	15,3	249	44	322	56
da 12 a 17 anni	177	4,7	55	31	122	69
da 18 a 64 anni	406	10,9	135	33	271	67
da 65 anni	229	6,1	74	32	155	68
Totale	3.727	100,0	1.710	46	2.017	54

Oltre metà delle segnalazioni del 2013 ha riguardato i vaccini batterici; il tasso di segnalazione osservato è di 11,7 per 100.000 dosi per i vaccini virali, 49,1 per i vaccini batterici, 78,9 per i vaccini batterici e virali in associazione. Tassi di segnalazione elevati sono stati riscontrati per i vaccini varicellosi (165,8 per 100.000 dosi) e per i vaccini della diarrea da rotavirus (123,7 per 100.000 dosi) (Tabella 9). La maggior frequenza di segnalazione tra i vaccini batterici ha riguardato i vaccini pneumococcici (72.5 per 100.000), seguiti dai vaccini meningococcici (40.9 per 100.000) e dai vaccini tetanici (21.3 per 100.000). Per quanto riguarda i vaccini virali la maggior parte delle segnalazioni ha riguardato i vaccini contro il morbillo, parotite e rosolia (MPR) o morbillo, parotite, rosolia e varicella (MPRV) (90.5 per 100.000), i vaccini varicellosi (165.8 per 100.000), i vaccini antinfluenzali (1.8 per 100.000) e i vaccini contro il papillomavirus (30.0 per 100.000).

TABELLA 9

Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per gravità (2013)

ATC - Classe Terapeutica	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Tasso di segnalazione x 100.000 dosi*
J07AE - Vaccini colerici	-	-	5	-	5	14,9
J07AG - Vaccini dell' <i>Hemophilus influenzae</i> tipo B	-	1	3	-	4	42,9
J07AH - Vaccini meningococcici	-	43	278	7	328	40,9
J07AJ - Vaccini pertossici	-	15	96	2	113	28,8
J07AL - Vaccini pneumococcici	1	149	1.125	106	1.381	72,5
J07AM - Vaccini tetanici	-	16	121	-	137	21,3
J07AP - Vaccini tifoidei	-	-	27	-	27	16,8
J07AX - Altri vaccini batterici	-	4	10	1	15	-
J07A - Vaccini batterici	1	215	1.606	115	1.937	49,1
J07BA - Vaccini dell'encefalite	-	-	5	-	5	15,9
J07BB - Vaccini influenzali [^]	7	47	157	3	214	1,8
J07BC - Vaccini epatitici	-	12	64	1	77	20,7
J07BD - Vaccini morbillosi [§]	-	130	893	25	1.048	90,5
J07BF - Vaccini poliomielitici	-	-	5	-	5	15,2
J07BG - Vaccini rabici	-	-	6	-	6	63,9
J07BH - Vaccini della diarrea da rotavirus	-	12	65	11	88	123,7
J07BK - Vaccini varicellosi	-	30	342	12	384	165,8
J07BL - Vaccini della febbre gialla	-	4	29	-	33	97,4
J07BM - Vaccino papillomavirus	-	30	178	8	216	30,0
J07B - Vaccini virali	7	236	1.429	50	1.722	11,7
J07C - Vaccini batterici e virali in associazione	-	159	1.393	107	1.659	78,9
Totale	8	433	3.128	158	3.727	18,0
(%)	(0,2%)	(11,6%)	(83,9%)	(4,2%)		

* nel calcolo del tasso di segnalazione sono state escluse le dosi relative ai lisati batterici (ATC J07AX)

[^] i dati sui vaccini influenzali si riferiscono alle segnalazioni relative all'intero anno 2013

[§] in associazione con il vaccino parotite, rosolia e varicella (MPR o MPRV)

Per la lettura di queste e delle altre tabelle va precisato che il totale di colonna non corrisponde al totale riportato in riga, perché uno stesso soggetto può aver ricevuto più vaccini e aver presentato più reazioni avverse.

Con riferimento alle definizioni di gravità previste dalla normativa vigente, l'84% delle segnalazioni di reazioni avverse insorte nel 2013 riportava reazioni non gravi, mentre le gravi hanno rappresentato il 12%, in una quota pari all'4% la gravità non è stata definita. Questo valore risulta aumentato rispetto all'anno precedente nel quale i casi di gravità non definita rappresentavano solo 1% e costituisce un motivo di preoccupazione in quanto la distinzione tra grave e non grave ha una rilevanza sotto molti aspetti in primo

luogo per le valutazioni sul caso specifico e per eventuali impatti sulla sicurezza. In secondo luogo la gravità ha rilevanza in termini regolatori e di tempistica di trasmissione delle segnalazioni al data base europeo Eudravigilance. Va considerato infine che non riuscire a classificare la gravità del caso è una conseguenza diretta di una carenza qualitativa importante della segnalazione stessa.

Per quanto riguarda l'esito della reazione segnalata, è stato riportato: la risoluzione completa o il miglioramento in 3.200 casi, la risoluzione con postumi in 16 segnalazioni, la reazione invariata in 88 casi, l'esito non disponibile in 415 casi. L'esito fatale è stato riportato in 8 casi, con età maggiore di 60 anni, dei quali sei ultrasettantacinquenni.

Descrizione dei casi a esito fatale

Sette segnalazioni su otto riguardano i vaccini antinfluenzali: i primi due casi si riferiscono però alla vaccinazione della stagione 2012-2013 con reazione insorta nel 2013 e riguardano un uomo di 88 anni che ha presentato una sindrome di Guillain Barré e una donna di 68 che ha manifestato atassia, encefalite, cefalea e conati di vomito. Le rimanenti cinque segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccino antinfluenzale riguardano, ad eccezione di un uomo di 63 anni, ultraottantenni per lo più affetti da pluripatologie ed in politerapia.

L'ultimo caso a esito fatale riguarda invece un uomo di 78 anni affetto da BPCO in ossigenoterapia notturna e da sforzo, con pregressa resezione vescicale, che dopo quattro giorni dalla vaccinazione antipneumococcica ha presentato un quadro di Usual Interstitial Pneumoniae a rapidissima evoluzione. In sintesi le reazioni segnalate sono presentate in tabella 10.

TABELLA 10
Descrizione degli otto casi con esito fatale (2013)

Caso	Età (anni)	Sesso	Reazione
1	88 anni	M	Sindrome di Guillain-Barré
2	68 anni	F	Atassia, Encefalite, Cefalea, Conati di vomito
3	85 anni	M	Edema polmonare acuto, Fibrillazione atriale, Shock settico
4	91 anni	F	Febbre
5	84 anni	F	Difficoltà nella respirazione
6	86 anni	F	Poliradicoloneuropatia infiammatoria acuta demielinizante
7	63 anni	M	Ipostenia, Atassia, Dolori muscolari generalizzati, Poliradicolonevrite, Ritenzione urinaria, Incapace di camminare
8	78 anni	M	Dispnea, Infezione interstiziale dei polmoni

Segnalazioni per componente senza indicazione del nome commerciale

Ottantaquattro segnalazioni di reazioni insorte nel 2013 sono state inserite in rete per componente antigenica (senza nome commerciale), senza l'assegnazione della classificazione ATC. La maggior parte delle segnalazioni riguardano casi non gravi; le dieci segnalazioni gravi (Tabella 11) si riferiscono a: sette casi di ospedalizzazione, due casi con altre condizioni clinicamente rilevanti e un caso con pericolo di vita.

TABELLA 11

Segnalazioni gravi senza il nome commerciale dei vaccini

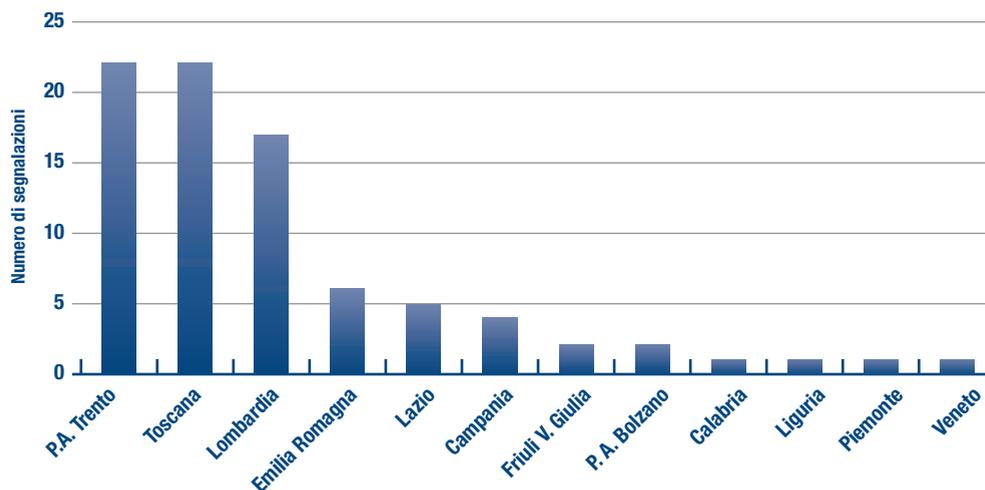
Caso	Età/Sesso	Reazione	Vaccino	Esito
1	11a/M	encefalomielite di probabile natura disimmune/post-vaccinale	encefalite da zecca	miglioramento
2	5m/M	febbre	antipneumococco, esavalente	miglioramento
3	1a/M	convulsione febbrile semplice in iperpiressia	MPRV	risoluzione completa
4	1a/F	febbre e inappetenza	antimeningococco, MPR	miglioramento
5	11a/F	disturbo del movimento di tipo coreico ai 4 arti	HPV	risoluzione completa
6	4m/M	febbre	esavalente	miglioramento
7	16a/F	febbre, cefalea, dolori muscolari e ossei diffusi, iporeattività e obnubilamento	DT, antimeningococco	miglioramento
8	1a/F	episodio critico in corso di febbre, tremori generalizzati, cianosi del volto, deviazione dello sguardo verso l'alto, scosse tonico cloniche	MPRV	miglioramento
9	79a/F	dermatite	antipneumococco	miglioramento
10	69a/F	dolore a braccio e gomito, dermatite morbilliforme addome/torace	DT	non ancora guarito

Le segnalazioni provengono in misura differente da dieci regioni e dalle due Provincie autonome (Figura 2).

I vaccini maggiormente segnalati sono stati l'esavalente (48%), i vaccini antipneumococcici (43%), i vaccini DT (16%) e gli MPR (12%).

FIGURA 2

Distribuzione regionale delle 84 segnalazioni inserite senza indicazione del nome commerciale



**SEGNALAZIONI
DI SOSPETTE
REAZIONI AVVERSE:
DATI 2013
PER TIPOLOGIA
DI VACCINO**



VACCINI ESAVALENTI

Il vaccino esavalente (DTP, IPV, HBV, Hib), tra i vaccini maggiormente utilizzati nei bambini, è indicato 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).

Le segnalazioni di reazioni insorte dopo somministrazione di esavalente nel 2013 sono state 1.343 con un tasso di segnalazione pari a 90 per 100.000 dosi vendute (Tabella 12). Le reazioni gravi sono state 141 (10,5%). Nella maggior parte dei casi gravi, l'esavalente è stato somministrato contemporaneamente ad altri vaccini (in particolare al vaccino contro lo pneumococco) e solo in 11 segnalazioni risultava essere l'unico vaccino utilizzato.

TABELLA 12

Tasso di segnalazione x 100.000 dosi vendute dei vaccini contenenti DTP, IPV, HBV, Hib, (2013)

	N. Segnalazioni	N. Dosi vendute (mln)	Tasso x 100.000 dosi
Esavalente (DTP,IPV, HBV, Hib)	1.343	1,5	90

TABELLA 13

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino esavalente, n=1.343), 2013

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	82,1
Disturbi psichiatrici	23,3
Patologie del sistema nervoso	16,8
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10,6
Patologie gastrointestinali	6,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,5
Patologie vascolari	3,1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2,0
Infezioni e infestazioni	1,6
Patologie dell'occhio	0,7
Patologie cardiache	0,4
Esami diagnostici	0,4
Disturbi del sistema immunitario	0,3
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0,1
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,1
Patologie epatobiliari	0,1
Patologie renali e urinarie	0,1
Procedure mediche e chirurgiche	0,1
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	0,1

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

In tabella 13 è riportata la distribuzione delle segnalazioni osservate per classe sistemico organica (SOC). In oltre l'80% delle segnalazioni era riportata almeno una reazione relativa alle "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione"; nel 2013 si è osservato un aumento, rispetto all'anno precedente, della SOC relativa ai "Disturbi psichiatrici" (da 5,6% del 2012 a 23,3% nel 2013). Tale andamento è spiegato da tre reazioni prevalentemente non gravi: agitazione (n. 125), irritabilità (n. 108) e irrequietezza (n. 105).

Le prime dieci reazioni segnalate in ordine di frequenza sono state piressia (n. 687), iperpiressia (n. 170), agitazione (n. 126), pianto (n. 121), sonnolenza (n. 113), irritabilità (n. 108), irrequietezza (n. 105), gonfiore in sede di vaccinazione (n. 74) e reazione locale (n. 60).

Le reazioni gravi più numerose riguardano la SOC "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (n. 80) ed in particolare, piressia (n. 35), iperpiressia (n. 35) e pianto (n. 8).

VACCINI TRI- E TETRAVALENTE

Segnalazioni di reazioni avverse sono pervenute anche a seguito della somministrazione di altri vaccini disponibili contro DTP e IPV, in particolare per le dosi di richiamo somministrate dopo il secondo anno di età (Tabella 14). Il tetravalente (DTP-IPV) è stato il vaccino più utilizzato nel 2013.

TABELLA 14

Tasso di segnalazione x 100.000 dosi vendute dei vaccini tri- e tetravalenti contenenti DTP e IPV (2013)

	N. Segnalazioni	N. Dosi vendute (migliaia)	Tasso x 100.000 dosi
Tetravalente (DTP, IPV)	314	599	52
Trivalente (DTP)	113	392	29
Trivalente (DT, IPV)	2	12	17

Vaccini tetravalenti

Le segnalazioni da tetravalente sono state 314 di cui 191 dopo somministrazione dei vaccini di richiamo (booster) Polioboostrix e Polioinfanrix (di cui 9 gravi) e 123 con Tetravac (di cui 8 gravi). La quasi totalità delle segnalazioni (n. 311) si riferisce alla popolazione pediatrica, solo tre casi sono riferiti a soggetti adulti. L'86 % delle segnalazioni del vaccino tetravalente Tetravac si riferisce alla SOC "Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione" (Tabella 15). In 6 delle 8 segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi osservate con Tetravac il vaccino era stato co-somministrato con vaccino MPR o MPRV.

TABELLA 15

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Tetravac, n=123), 2013

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	86,2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	22,8
Patologie del sistema nervoso	13,0
Patologie gastrointestinali	9,8
Patologie vascolari	7,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	5,7
Disturbi psichiatrici	2,4
Infezioni e infestazioni	0,8
Esami diagnostici	0,8
Patologie dell'occhio	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

Per i vaccini di richiamo (booster) indicati per i soggetti dai 16 mesi ai 13 anni di età (Polioinfanrix) e nei soggetti a partire dai quattro anni (Polioboostrix), le segnalazioni sono state rispettivamente 146 (di cui 6 gravi, 4,1%) e 45 (di cui 3 gravi, 6,7%). In particolare per il Polioinfanrix si è notato, nel 2013, una diminuzione delle segnalazioni gravi rispetto all'anno precedente: 4,1% vs 9,6% nel 2012.

Nelle tabelle 16 e 17 è riportata la distribuzione per SOC delle reazioni osservate con la somministrazione di Polioinfanrix e Polioboostrix. Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state: piressia (n. 45), reazione in sede di vaccinazione (n. 39), eritema (n. 24), eritema in sede di iniezione (n. 20).

TABELLA 16

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Polioinfanrix, n=146), 2013

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	93,2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	26,7
Patologie vascolari	13,0
Patologie gastrointestinali	9,6
Patologie del sistema nervoso	7,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	4,8
Disturbi psichiatrici	2,7
Esami diagnostici	1,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0,7
Patologie cardiache	0,7
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,7

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

TABELLA 17

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Polioboostrix, n=45), 2013

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	80,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	28,9
Patologie del sistema nervoso	17,8
Patologie gastrointestinali	4,4
Infezioni e infestazioni	4,4
Disturbi psichiatrici	2,2
Patologie del sistema emolinfopoietico	2,2
Patologie dell'occhio	2,2

[^] 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

Vaccini trivalenti

I dati riportati in questo paragrafo si riferiscono a 80 segnalazioni riferite alla popolazione con età inferiore a 18 anni.

Per il vaccino trivalente (DTP) Infanrix risultano inserite 19 segnalazioni di cui 2 (10,5%) gravi. Piressia e iperpiressia sono state le reazioni riportate con maggiore frequenza.

Per il vaccino Triaxis utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, risultano 31 segnalazioni di cui 4 gravi (12,9%), osservate in adolescenti tra 13-15 anni ai quali il Triaxis era stato co-somministrato con un vaccino meningococcico.

Per il vaccino Boostrix utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, risultano 30 segnalazioni di cui 6 gravi (20%), in quattro segnalazioni il vaccino è stato co-somministrato con altri vaccini. Nella tabella 18 è riportata la distribuzione per SOC; le reazioni segnalate più frequentemente sono state: piressia e cefalea.

TABELLA 18

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Boostrix, n=30), 2013

SOC	% segnalazioni[^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	50,0
Patologie del sistema nervoso	36,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	23,3
Patologie gastrointestinali	16,7
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	13,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	10,0
Patologie vascolari	6,7
Patologie del sistema emolinfopoietico	3,3

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

VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA

Nel 2013 le segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino antipneumococcico sono state 1.381, di queste 1.281 (93%) riferite al vaccino Prevenar 13 (tasso di segnalazione 71 per 100.000 dosi). Le segnalazioni gravi sono state 143 (11%). La maggior parte delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a Prevenar 13 riguarda i bambini (95%). La distribuzione per SOC, riportata in tabella 19, ricalca, per le classi sistemico organiche coinvolte con maggiore frequenza, la distribuzione delle reazioni osservate per l'esavalente, con cui il vaccino antipneumococcico è ormai spesso co-somministrato.

TABELLA 19

Distribuzione delle segnalazioni per SOC
(vaccinazione antipneumococcica 13-valente, n=1.281), 2013

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	81,3
Disturbi psichiatrici	23,7
Patologie del sistema nervoso	16,5
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	11,9
Patologie gastrointestinali	7,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,6
Patologie vascolari	3,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,5
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2,5
Infezioni e infestazioni	2,3
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,9
Patologie cardiache	0,6
Esami diagnostici	0,6
Disturbi del sistema immunitario	0,4
Patologie dell'occhio	0,4
Patologie renali e urinarie	0,2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,2
Patologie epatobiliari	0,1
Procedure mediche e chirurgiche	0,1

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

VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA

Nel 2013 le segnalazioni di reazione avversa dopo vaccinazione contro il meningococco sono state 328 di cui 43 gravi (13%); tra queste in 9 casi il vaccino contro il meningococco era l'unico vaccino somministrato. La maggior parte delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo vaccinazione contro il meningococco riguarda i bambini (95%). Tutte le segnalazioni relative ai vaccini Menjugate (n. 237 di cui 27 gravi), Neisvac-C (n. 42 di cui 5 gravi) e Meningitec (n. 16 di cui 5 gravi) si riferiscono alla popolazione pediatrica (Tabella 20).

TABELLA 20

Distribuzione delle segnalazioni per i diversi tipi di vaccino contro il meningococco (2013)

Vaccino	N. Segnalazioni totali (% gravi)	Tasso x 100.000 dosi
Mencevax	3 (-)	23,2
Meningitec	16 (31%)	41,8
Menjugate	237 (11%)	40,1
Menveo	22 (23%)	27,6
Neisvac-C	42 (11%)	81,7
Nimenrix	7 (-)	24,9
Totale*	328 (13%)	40,8

*1 segnalazione senza nome commerciale del vaccino

Le principali classi SOC coinvolte sono state: "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (77%), "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (23%), "Patologie del sistema nervoso" (18%). Gli eventi avversi più segnalati sono stati: piressia (n. 121), iperpiressia (n. 56), irritabilità (n. 20) e gonfiore in sede di vaccinazione (n. 19).

VACCINAZIONI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

Le 1.108 segnalazioni ricevute nel 2013 per le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella riguardano essenzialmente i vaccini trivalenti MPR Priorix e M-M-R-VaxPro da soli (37%) o in co-somministrazione con i due vaccini contro la varicella Varivax e Varilrix (30%), e il tetravalente MPRV Priorix Tetra (29%).

Quindi nel complesso il 59% delle segnalazioni riguarda la somministrazione di morbillo, parotite, rosolia e varicella. In tabella 21 sono riportati il numero totale di segnalazioni per ciascun vaccino, la percentuale delle reazioni gravi ed il tasso di segnalazione calcolato per 100.000 dosi vendute. In assenza di dati di esposizione, le segnalazioni vengono rapportate al numero di dosi vendute e vengono qui considerate complessivamente, indipendentemente dall'età, poiché in accordo con il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita è previsto che vengano vaccinati anche i soggetti adulti non immuni e lavoratori suscettibili.

Anche per quanto riguarda la varicella nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 si raccomanda la vaccinazione oltre che agli adolescenti suscettibili anche ad altri gruppi di popolazione adulta, tuttavia l'offerta per la vaccinazione universale sarà attiva a partire dal 2015.

TABELLA 21

Distribuzione delle segnalazioni per i diversi tipi di vaccino contro morbillo, parotite, rosolia e varicella (2013)

Vaccino	Componente	Segnalazioni totali (% gravi)	Tasso x 100.000 dosi
Priorix	MPR	506 (8,1)	117
MMRVaxPro	MPR	215 (16,3)	43
Varivax	V	96 (5,3)	62
Varilrix	V	289 (8,7)	380
Priorix Tetra	MPRV	319 (16,9)	144

Il numero più elevato di segnalazioni ha riguardato il trivalente MPR (Priorix); le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state la febbre [piressia (n. 202), iperpiressia (n. 156)], irrequietezza (n. 71) ed eruzioni cutanee (n. 61). Seguono per numerosità le segnalazioni di sospette reazioni avverse a Priorix tetra (vaccino MPRV) e Varilrix (vaccino contro la varicella) con una percentuale di casi gravi rispettivamente del 17% e del 9%.

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 22).

TABELLA 22

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella, n=1.108), 2013

SOC	% segnalazioni [^]		
	Priorix (MPR)	MMRVAXPRO (MPR)	Priorix tetra (MPR)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	78,3	73,5	84,6
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	32,2	35,8	31,0
Patologie del sistema nervoso	10,5	13,0	16,0
Disturbi psichiatrici	18,6	7,9	21,3
Patologie gastrointestinali	6,9	10,7	6,3
Infezioni e infestazioni	4,2	8,8	11,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,0	4,7	6,9
Patologie del sistema emolinfopoietico	3,4	6,5	2,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	3,6	5,6	2,2
Patologie vascolari	2,6	7,9	0,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,0	1,9	2,2
Patologie dell'occhio	0,8	3,3	0,3
Esami diagnostici	0,2	1,4	0,3
Patologie cardiache	-	0,9	0,9
Patologie dell'orecchio e del labirinto	-	0,9	0,6
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0,2	0,5	-
Disturbi del sistema immunitario	0,2	-	-
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	-	-	0,3

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

VACCINAZIONE HPV

Nel 2013, le segnalazioni riguardanti vaccinazione HPV sono state 216 di cui 133 di Gardasil e 83 di Cervarix, la percentuale di reazioni avverse gravi è simile per i due vaccini (14%) (Tabella 23).

TABELLA 23

Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccino HPV (2013)

Vaccino	N. Segnalazioni totali	Reazioni Gravi N. (%)
Gardasil	133	18 (13,5)
Cervarix	83	12 (14,5)
Totale	216	30 (13,9)

Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si è osservato nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata, solo l'8% delle segnalazioni si riferiva a giovani adulti (Tabella 24).

TABELLA 24

Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccino HPV per fascia d'età (2013)

Fascia d'età (anni)	Numero segnalazioni	
	Cervarix	Gardasil
<12	59	76
12-17	21	43
>=18	3	14
Totale	83	133

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini HPV ha riguardato "Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione" e "Patologie del sistema nervoso" (Tabella 25). Le reazioni riportate con maggiore frequenza per il Gardasil sono state cefalea (n. 35), piressia (n. 20), nausea (n. 11), pre-sincope (n. 11), dolore in sede di vaccinazione (n. 11) e orticaria (n. 10); mentre le reazioni segnalate dopo somministrazione di Cervarix sono state cefalea (n. 25), piressia (n. 20), nausea (n. 9) e vomito (n. 7).

TABELLA 25

Distribuzione delle segnalazioni per SOC
(vaccinazione HPV, n=216), 2013

SOC	% segnalazioni [^]	
	Cervarix	Gardasil
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	57,8	48,9
Patologie del sistema nervoso	49,4	46,6
Patologie gastrointestinali	25,3	17,3
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	13,3	19,5
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	14,5	13,5
Patologie dell'occhio	6,0	5,3
Patologie dell'orecchio e del labirinto	3,6	5,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3,6	4,5
Patologie vascolari	4,8	3,8
Patologie del sistema emolinfopoietico	2,4	3,8
Infezioni e infestazioni	2,4	3,0
Disturbi psichiatrici	1,2	2,3
Esami diagnostici	3,6	0,8
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	2,4	1,5
Patologie renali e urinarie	2,4	0,8
Patologie cardiache	-	1,5
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,2	-
Disturbi del sistema immunitario	-	0,8
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	-	0,8
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	-	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

Durante il 2013 il gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini ha valutato e discusso collegialmente un lavoro¹ di autori italiani e israeliani in cui si sosteneva la plausibilità di un legame tra la vaccinazione HPV e l'insorgenza di Lupus Eritematoso Sistemico (LES). In questo lavoro vengono descritti sei casi clinici (alcuni dei quali italiani) e viene riportata un'associazione temporale tra la vaccinazione HPV e l'insorgenza di LES o di una recidiva di LES. Il gruppo di lavoro ha considerato le conclusioni di questo articolo, basato su una casistica limitata, di fatto non confermate dai risultati di uno studio di coorte condotto in Svezia e in Danimarca, su una popolazione di circa un milione di ragazze pubblicato sul BMJ².

BIBLIOGRAFIA

1. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, Doria A, Shoenfeld Y. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2013 Sep;32(9):1301-7. doi: 10.1007/s10067-013-2266-7. Epub 2013 Apr 28.
2. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thrombo-embolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013 Oct 9;347:f5906. doi: 10.1136/bmj.f5906.

ALTRI VACCINI

Vaccino contro il rotavirus

La vaccinazione contro il rotavirus viene effettuata in alcune regioni italiane e i vaccini disponibili sono il Rotarix e il Rotateq, indicati nella popolazione pediatrica.

Complessivamente sono pervenute 88 segnalazioni: 86 segnalazioni per il Rotarix (11 gravi) e 2 per il Rotateq (1 grave). In 68 segnalazioni il vaccino contro il rotavirus è stato co-somministrato con il vaccino esavalente e quello anti pneumococco. La SOC delle “Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione” è stata quella maggiormente coinvolta nelle segnalazioni (66%), seguita dalle “Patologie gastrointestinali” (47%) e dai “Disturbi psichiatrici” (27%) (Tabella 26). Le reazioni riportate con maggiore frequenza sono state pirolessia (n. 36), dolore addominale (n. 21) e pianto (n. 15).

TABELLA 26

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione contro il rotavirus, n=88), 2013

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	65,9
Patologie gastrointestinali	46,6
Disturbi psichiatrici	27,3
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10,2
Patologie del sistema nervoso	9,1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	4,5
Infezioni e infestazioni	3,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3,4
Esami diagnostici	2,3
Patologie cardiache	1,1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	1,1

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

Sono stati inoltre segnalati 7 casi di invaginazione o pseudo-occlusione intestinale (Tabella 27) dopo la somministrazione di Rotarix. Tre casi si sono verificati a distanza di un giorno e gli altri 4 casi entro una settimana dalla somministrazione del vaccino. Solo un caso è stato riportato come non-grave e in tutti i casi è avvenuta la risoluzione completa dell'evento. I due casi di pseudo-occlusione intestinale hanno previsto la somministrazione di terapie di supporto quali supposte di glicerina e sondino rettale o simeticone. Nei rimanenti 5 casi riportati come invaginazione, con diagnosi confermata, è stato eseguito un intervento chirurgico (4 casi) o una procedura quale il clisma opaco (in 1 caso).

TABELLA 27

Descrizione dei sette casi di invaginazione o pseudo-occlusione intestinale, 2013

Caso	Età (mesi)	Sesso	Area	Reazione	Vaccino [^]
1	3	M	Centro	dolore intestinale, invaginazione dell'intestino	Rotarix (S)
2	2	M	Centro	invaginazione dell'intestino	Rotarix (S)
3	5	M	Sud	invaginazione, vomito, sopore	Rotarix (S) Prevenar 13 (C) Infanrix hexa (C)
4	2	M	Sud	invaginazione dell'intestino	Rotarix (S) Infanrix hexa (C) Prevenar 13 (C)
5	2	M	Sud	invaginazione dell'intestino	Rotarix (S) Infanrix hexa (C) Prevenar 13 (C)
6	2	F	Centro	meteorismo nas, dolorabilità dell'addome inferiore, pseudo-occlusione intestinale	Rotarix (S) Infanrix hexa (S) Prevenar 13 (S)
7	2	F	Sud	coliche addominali, pseudo-occlusione intestinale	Rotarix (S) Infanrix hexa (S) Prevenar 13 (S)

[^] S-sospetto, C-concomitante

Vaccini contro l'epatite A e contro l'epatite B

Nel 2013 le segnalazioni di reazioni avverse, a prescindere dall'età del vaccinato, relative a somministrazione di vaccini anti-epatite A, sono state 45 di cui 7 gravi (16%); per l'anti-epatite B sono state 28 di cui 4 gravi (14%) e per anti-epatite A e B sono state 4, di cui una grave. Il vaccino con più segnalazioni è stato l'Epaxal (HAV) con 21 segnalazioni totali di cui 6 gravi (29%). Per il vaccino Hbvaxpro (HBV) sono state riportate 17 segnalazioni di cui 3 gravi (18%). Più di un terzo dei casi segnalati ha riguardato l'età pediatrica (30 casi) e sono state per lo più relative al vaccino contro l'epatite A (23 casi).

Le classi SOC più coinvolte sono state: "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (57% in entrambi i vaccini), "Patologie del sistema nervoso" (35% per HAV e 28% per HBV). Le reazioni segnalate con maggior frequenza sono state: ipertensione, cefalea, astenia, iperipertensione, orticaria, dolore in sede di iniezione e nausea.

Vaccini diftoteranici, vaccinazione antipneumococcica 23-valente (Pneumovax), vaccino contro la febbre gialla

Le segnalazioni relative ai vaccini somministrati alla popolazione adulta e non trattati nei capitoli precedenti riguardano prevalentemente i vaccini tetanici, il vaccino contro lo pneumococco 23-valente ed il vaccino contro la febbre gialla.

Nel 2013 sono state riportate 157 segnalazioni dopo vaccinazione contro il tetano, di cui 17 gravi (10,8%). Il vaccino che ha riportato più segnalazioni è stato l'Anatetall, (n. 33); le classi SOC che hanno riportato più segnalazioni sono state: "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (83%), "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo"

(24%), "Patologie del sistema nervoso" e "Patologie del sistema muscolo scheletrico" (15%). Per il vaccino Diftavax, DT ci sono state 31 segnalazioni; le classi SOC più coinvolte sono state: "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (68%), "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (23%) e "Patologie del sistema nervoso" (16%), le reazioni maggiormente segnalate sono state piressia e cefalea.

Le segnalazioni relative alla vaccinazione contro lo pneumococco con vaccino 23-valente nella popolazione adulta e anziana sono state 68, di cui 3 casi gravi (4,4%). In oltre la metà dei casi i pazienti avevano un'età uguale o superiore a 65 anni. Il 91% delle reazioni segnalate hanno riguardato "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" e oltre il 31% "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo".

Nel 2013 sono state riportate 33 segnalazioni di sospette reazioni avverse, di cui quattro gravi (12,1%), a seguito di somministrazione del vaccino contro la febbre gialla. Le reazioni riportate più frequentemente sono state piressia (n. 18), astenia (n. 9) e cefalea (n. 8). Le quattro segnalazioni gravi sono presentate nella tabella 28, si può notare che, ad eccezione di un caso la vaccinazione con Stamaril è stata effettuata in concomitanza ad altri vaccini.

TABELLA 28

Descrizione dei quattro casi di sospette reazioni avverse gravi
in seguito a vaccinazione contro febbre gialla, 2013

Caso	Età (anni)	Sesso	Esito	Reazione	Vaccino/Farmaco [^]
1	57	F	miglioramento	polimialgia, febbre, insufficienza renale acuta, emorragia (nas)*	Stamaril (S) Diftell (S) Epaxal (S) Eutirox (C)
2	24	F	risoluzione completa	cefalea, meningite asettica, febbre	Hbvaxpro (S) Stamaril (S)
3	50	M	non disponibile	sintomi neurologici	Stamaril (S) Vaccino epatitico A (C) Vaccino difterico adsorbito/tetanico adsorbito (C)
4	64	M	non ancora guarito	iridociclite, uveite, endotelite della cornea	Stamaril (S)

* NAS non altrimenti specificato - ^ S-sospetto, C-concomitante

Le informazioni aggiuntive acquisite dopo l'inserimento in rete hanno documentato la presenza di altre patologie nel terzo e quarto caso. Nel terzo caso inizialmente era stata riportata una sintomatologia neurologica e muscolare all'emifaccia destra ed alla regione destra del collo non specificata: il paziente risulta essere stato ospedalizzato e poi dimesso con la diagnosi di cavernomatosi cerebrale multipla familiare sia sopra che sottotentoriale. Nell'ultimo caso si è appreso che la RMN aveva messo in evidenza una leucoencefalopatia multifocale sovratentoriale: il referto veniva considerato aspecifico probabilmente su base vascolare, da inquadrare in un contesto clinico anamnestico e all'esame contrasto grafico veniva notata l'assenza di alterazioni attuali.

SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTIINFLUENZALE STAGIONALE

La vaccinazione contro l'influenza stagionale viene effettuata tra la metà di ottobre e la fine di dicembre, pertanto le segnalazioni che vengono considerate in questa sezione non sono relative all'anno solare 2013 (Tabella 4) ma si riferiscono al periodo ottobre 2013 - marzo 2014. Sulla base delle informazioni relative ai ceppi circolanti, l'OMS ha raccomandato per la stagione 2013-2014 la seguente composizione:

- antigene analogo al ceppo A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- antigene analogo al ceppo A/Victoria/361/2011 (H3N2)
- antigene analogo al ceppo B/Wisconsin/1/2010

La circolare del Ministero della Salute ha inserito la vaccinazione antinfluenzale per gli ultra 65-enni nel calendario vaccinale (Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2013-2014): *"Il nuovo Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2012-2014, approvato con Intesa Stato-Regioni nella seduta del 22/02/2012, riporta, tra le principali novità, l'inserimento nel calendario della vaccinazione antinfluenzale negli ultra 65enni. Tra gli obiettivi del PNPV sono stati inoltre inseriti gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale: il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio"*.

Per quanto riguarda le segnalazioni si registra un decremento della loro numerosità rispetto alla stagione precedente. Il numero di segnalazioni riguardanti i vaccini antinfluenzali dal 01/10/2013 al 31/03/2014 è stato di 208 (rispetto a 285 nella stagione 2012-2013). La popolazione maggiormente interessata è stata quella superiore ai 65 anni (50%). Le reazioni gravi sono state il 23% del totale (n. 48), percentuale superiore rispetto all'anno precedente (Tabella 29). Tra le reazioni avverse gravi sono stati segnalati 5 decessi, 4 in pazienti con età compresa tra 84 e 91 anni e 1 in un paziente di 63 anni, già descritti in precedenza.

TABELLA 29

Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali
Stagioni 2012/13-2013/14

Età (anni)	Stagione influenzale			
	2012-13		2013-14	
	N. totale	% gravi	N. totale	% gravi
< 2	5	-	3	-
2-11	34	20,6	9	11,1
12-17	5	20,0	0	
18-65	102	6,9	91	15,4
> 65	139	23,7	105	31,4
Totale	285	16,8	208	23,1

BIBLIOGRAFIA

1. Prevenzione e Controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2013-2014
<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf.spring?parte=1&serie=&anno=0&codLeg=4676>

Dall'analisi delle sospette reazioni avverse per SOC (Tabella 30) risulta un leggero incremento per le "Patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione", delle "Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche", delle "Patologie gastrointestinali", dei "Disturbi del metabolismo e della nutrizione" e delle "Patologie dell'orecchio e del labirinto e dei disturbi del sistema immunitario". Risultano invece diminuite rispetto alla stagione precedente le "Patologie del sistema nervoso", le "Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo", le "Patologie vascolari", gli "Esami diagnostici", le "Patologie cardiache" e le "Patologie renali e urinarie". Gli eventi avversi più comuni sono stati piressia (22,8%), astenia (10,2%), orticaria (7,3%) e reazione locale (6,3%) e mialgia (5,8%). Sono stati segnalati 4 casi di sospetta GBS; nella stagione precedente i casi erano stati 7.

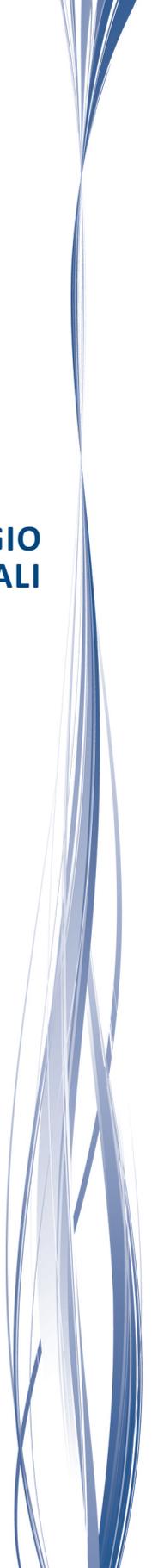
TABELLA 30

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antinfluenzali stagionali)
Stagioni 2012-13 e 2013-14

SOC	% segnalazioni [^]	
	2012-13	2013-14
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	58,9	61,2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	22,5	21,8
Patologie del sistema nervoso	22,5	19,4
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	18,2	17,0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	8,8	11,7
Patologie gastrointestinali	8,4	9,7
Infezioni e infestazioni	7,7	6,3
Patologie vascolari	5,6	4,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,8	2,4
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,8	1,9
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1,4	1,9
Disturbi del sistema immunitario	0,7	1,9
Esami diagnostici	2,1	1,5
Patologie cardiache	2,8	1,0
Patologie dell'occhio	0,4	1,0
Patologie renali e urinarie	2,8	1,0
Patologie epatobiliari	-	0,5
Disturbi psichiatrici	2,5	-
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1,1	-
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,7	-

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

MONITORAGGIO DEI SEGNALI



VACCINI ANTIEPATITE A

Nel 2013 è stato osservato un incremento dei casi di epatite A di origine alimentare ed anche in assenza di segnali specifici è stato condotto un approfondimento.

Il vaccino contro l'epatite A è costituito da virus inattivato coltivato in cellule diploidi umane, trattato con formolo e adsorbito in idrossido d'alluminio. Nel 2013 erano disponibili in commercio 4 vaccini anti-epatite A monovalenti (Avaxim, Epaxal, Havrix, Vaqta) e 1 vaccino bivalente anti-epatite A/anti-epatite B (Twinrix). Tutti i vaccini sono somministrabili a partire dal 12° mese di vita per via intramuscolare; la schedula vaccinale dei vaccini monovalenti prevede due dosi a distanza di 6-12 mesi; mentre la schedula vaccinale del vaccino bivalente prevede tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose.

Il Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2012-14 prevede che il vaccino anti-epatite A debba essere offerto alla popolazione adulta secondo indicazioni cliniche, epidemiologiche, comportamentali o occupazionali.¹

Le principali indicazioni cliniche sono la presenza di epatopatia cronica e di patologie che necessitano di un trattamento con concentrati di fattori della coagulazione.

Indicazioni comportamentali sono l'utilizzo di droghe e l'omosessualità nei maschi mentre indicazioni occupazionali sono il lavoro in strutture laboratoristiche che comportino il contatto con il virus dell'epatite A, ovvero con primati infettati dal virus.

Il vaccino è indicato, secondo rationale epidemiologico, in bambini (1-6 anni) figli di immigrati e viaggiatori che si recano in paesi in cui l'epatite A registra una elevata endemia, nonché nei contatti dei casi di malattia, avendo una discreta efficacia post-esposizione.²

Non è invece mai stata formulata, per l'Italia, una raccomandazione alla vaccinazione universale. Nel panorama nazionale, solo la Regione Puglia ha sperimentato, dal 1998, un'esperienza di vaccinazione universale, con offerta attiva e gratuita a tutti i nuovi nati, sulla scorta di peculiari condizioni epidemiologiche e di valutazioni farmacoeconomiche.³

In assenza di una strategia di vaccinazione universale, non sono ad oggi disponibili dati correnti di copertura vaccinale in età pediatrica e negli adulti. Tuttavia, secondo i dati dello studio ICONA 2008⁴, indagine a campione delle coperture vaccinali coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità e svolta in tutte le Regioni italiane, la copertura vaccinale nei bambini della coorte 2006 a 24 mesi risultava del 6,1%. Se si considera che, nella medesima rilevazione, la copertura vaccinale nei bambini di età inferiore a 24 mesi per la Puglia ammonta al 64,8% e che in Puglia risiede il 6,6% dei bambini italiani di età inferiore ai 24 mesi, si può facilmente dedurre come quasi il 70% dei bambini vaccinati in Italia risieda in Puglia.⁵

Al fine di monitorare la frequenza di eventi avversi dopo vaccinazione anti Epatite A, si è provveduto ad analizzare i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza selezionando le segnalazioni relative all'anno 2013 e inserite entro il 31 marzo 2014, che riportano il

vaccino anti Epatite A come farmaco sospetto.

Le segnalazioni di reazioni insorte dopo somministrazione di vaccino anti Epatite A nel 2013 sono state 45, divise per regione di segnalazione come indicato in Tabella 31. Non disponendo di dati sul numero di dosi somministrate per singola regione, non è possibile stimare il tasso di segnalazione.

TABELLA 31

Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso dopo vaccinazione per Regione

Regione	N. di segnalazioni
Abruzzo	0
Basilicata	0
Calabria	0
Campania	0
Emilia Romagna	7
Friuli Venezia Giulia	1
Lazio	4
Liguria	1
Lombardia	7
Marche	0
Molise	0
P.A. Bolzano	0
P.A. Trento	2
Piemonte	1
Puglia	11
Sardegna	0
Sicilia	1
Toscana	5
Umbria	0
Valle d'Aosta	0
Veneto	5
Totale	45

Con riferimento al totale degli eventi avversi segnalati in Italia, il 60,0% delle segnalazioni ha riguardato soggetti di sesso femminile e il restante 40,0% soggetti di sesso maschile. L'età media è di 21,2 anni (range 1-65 anni) (Tabella 32). Il vaccino per il quale sono state riportate più segnalazioni è stato l'Epaxal (Tabella 33).

TABELLA 32

Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso dopo vaccinazione per fascia d'età

Fascia d'età (anni)	Segnalazioni	
	Numero	%
0 - 3	14	31,1
4 - 12	9	20,0
13 - 18	1	2,2
19 - 30	4	8,9
31 - 50	13	28,9
51 - 70	4	8,9
Totale	45	100

TABELLA 33

Distribuzione delle segnalazioni di evento avverso dopo vaccinazione per vaccino in commercio

Vaccino	Segnalazioni	
	Numero	%
Avaxim	8	17,8
Epaxal	21	46,7
Havrix	13	28,9
Vaqta	3	6,6
Totale	45	100

L'82,2% (n. 37/45) degli eventi segnalati erano non gravi, per un evento (2,2%) non è stata stabilita la gravità. Per quanto attiene alle restanti 7 (15,6%) reazioni gravi, in 2 (28,6%) al momento della segnalazione si era già avuta una completa risoluzione e in 2 (28,6%) un miglioramento.

Le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza sono state ipertensione (35,5%), dolore in sede di vaccinazione (17,8%), cefalea (15,5%), astenia (13,3%), linfadenopatia (8,8%) e ipotonia (8,8%). In Tabella 34 è riportata la distribuzione delle segnalazioni per SOC.

TABELLA 34

Distribuzione delle segnalazioni per SOC

Evento avverso segnalato	% segnalazioni*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	75,6
Patologie del sistema nervoso	35,6
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	20,0
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto sottocutaneo	11,1
Patologie del sistema emolinfopoietico	13,3
Patologie gastrointestinali	6,7
Disturbi psichiatrici	6,7
Patologie epatobiliari	4,4
Patologie renali e urinarie	4,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,4
Patologie dell'orecchio del labirinto	4,4
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	2,2

* La percentuale è calcolata sul totale delle segnalazioni, la somma è superiore a 100 perché una segnalazione può riportare più eventi

In 28 (62,2%) dei 45 eventi avversi segnalati era stata eseguita più di una vaccinazione: in 15 (53,6%) di questi vi è stata la cosomministrazione di 1 vaccino, in 10 (35,7%) casi erano stati somministrati due vaccini, in 2 (7,1%) 3 vaccini e in 1 (3,6%) 4 vaccini in aggiunta al vaccino anti-epatite A.

Con riferimento alla Regione Puglia (per la quale sono disponibili dati di rilevazione, essendo mantenuta una strategia di vaccinazione universale), nella quale sono state somministrate nell'anno 2013 87.022 dosi di vaccino anti-epatite A, il tasso di segnalazione risulta pari a 12,6 per 100.000.

Degli 11 eventi avversi dopo vaccino anti-epatite A segnalati in Puglia, 3 (27,3%) riguardavano una reazione grave: un caso ha presentato ipotonia, sguardo fisso e stato di disreattività nervosa; il secondo iperpiressia, ipotonia e sonnolenza; nell'ultimo è stato riscontrato pallore, anemia emolitica autoimmune e astenia. Tuttavia, in quest'ultimo caso, l'intervallo di tempo tra la vaccinazione e l'insorgenza dei segni dell'anemia emolitica risulta essere molto ridotto (inferiore a 12 ore) e inoltre, al momento del ricovero, il paziente presentava evidenza sierologica di infezione da Citomegalovirus, che può comportare l'insorgenza di anemia emolitica autoimmune, smentendo, da un punto di vista della plausibilità biologica, la possibile associazione tra vaccinazione ed evento segnalato.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Gazzetta Ufficiale n. 60 del 12.03.2012 (Supplemento Ordinario n.47)]. Disponibile on line at:
http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf
2. Whelan J, Sonder GJ, Bovée L, Speksnijder A, van den Hoek A. Evaluation of hepatitis A vaccine in post-exposure prophylaxis, The Netherlands, 2004-2012. PLoS One. 2013 Oct 17;8(10):e78914.
3. Regione Puglia. DGR 18 luglio 1997, n. 4272. Approvazione del programma di vaccinazione anti-epatite A.
4. Gruppo di lavoro ICONA. ICONA 2008: Indagine di Copertura vaccinale Nazionale nei bambini e negli adolescenti. Rapporti ISTISAN 09/29. Istituto Superiore di Sanità. Disponibile on-line at:
http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_29_web.pdf
5. Istat
<http://www.demo.istat.it/>

FONTANELLA BOMBATA DOPO VACCINAZIONE ESAVALENTE

INTRODUZIONE

Le fontanelle sono strutture membranose rilevabili nella primissima infanzia tra le suture delle ossa craniche: due sono localizzate lungo la linea mediana (fontanella anteriore e posteriore), quattro lateralmente in posizione simmetrica. Nel feto forniscono al capo una certa plasticità, agevolando il passaggio attraverso il canale del parto; dopo la nascita consentono l'accrescimento della struttura cranica in proporzione allo sviluppo dell'encefalo.

Le fontanelle laterali e la posteriore si chiudono in epoca estremamente precoce dopo la nascita, la fontanella anteriore ossifica entro i 12-18 mesi di vita.

Lo stato delle fontanelle può fornire indicazioni sullo stato di salute del neonato e del piccolo lattante. E' peraltro possibile effettuare un'esplorazione non invasiva dell'encefalo con metodica ecografica a livello della fontanella anteriore non ossificata¹.

Diverse patologie metaboliche, disvitaminosi, alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico o condizioni che determinano un incremento della pressione endocranica modificano le caratteristiche delle fontanelle. Ad esempio, una fontanella anteriore depressa può indicare disidratazione, una fontanella bombata uno stato di ipervitaminosi A o un innalzamento della pressione intracranica a causa di infezioni o processi infiammatori del SNC, idrocefalo, traumi, neoplasie cerebro-spinali^{1,2}. Nel neonato e nel lattante va considerato che un aumento della pressione liquorale determina tensione o bombatura della fontanella se l'insorgenza del fenomeno è acuta, un incremento della velocità di crescita della circonferenza cranica se graduale e persistente.

In alcune situazioni la causa dell'aumento della pressione liquorale non è riconoscibile. Tuttavia, per questi casi si può ipotizzare un'alterazione transitoria della dinamica liquorale, per fenomeni che inducono un minor riassorbimento o una iperproduzione di liquor, o ancora per ostacoli al suo deflusso.

Nella pratica clinica il reperto di una fontanella bombata, in particolare se associato a febbre, impone una pronta e accurata valutazione clinica del piccolo paziente al fine di escludere in prima battuta le condizioni più severe. La diagnosi si avvale di metodiche di neuroimaging (es. ecografia transfontanellare, TAC o risonanza magnetica cerebrale) e della puntura lombare la quale, consentendo una riduzione della pressione liquorale, assume anche una valenza terapeutica.

Quando il bambino appare in buone condizioni generali, non sono rilevabili segni di compromissione neurologica, l'obiettività clinica generale è negativa ad eccezione della febbre, gli esami ematochimici e infettivologici, l'esame del liquor e il neuroimaging sono nella norma, si può porre diagnosi di ipertensione intracranica benigna di natura idiopatica.

La bombatura della fontanella, che insorge acutamente in lattanti senza altri sintomi di compromissione neurologica, spesso in associazione a febbre, è descritta in letteratura in singoli casi anche dopo somministrazione di vaccino. I vaccini implicati sono quelli abitualmente somministrati nel primo anno di vita (es. vaccino esavalente).²⁻⁵

SINTESI DEI CASI

Al 31/08/2014, nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) risultano inseriti 13 casi di fontanella bombata associata a vaccini, 6 dei quali successivi alla somministrazione del vaccino esavalente, uno dopo vaccino pneumococcico, 6 dopo vaccino esavalente co-somministrato con anti-pneumococco. La tabella 35 descrive le caratteristiche principali dei soggetti coinvolti.

L'evento avverso è insorto pressoché invariabilmente entro poche ore dalla vaccinazione; in un unico caso il sintomo si presenta a distanza di 3 giorni dalla vaccinazione. In 3 casi l'evento si è verificato alla prima dose vaccinale, in 8 alla seconda. L'età dei pazienti varia dai 2 ai 7 mesi. L'evento avverso è quasi sempre accompagnato da altri sintomi, in particolare la febbre. Una singola segnalazione riporta la bombatura della fontanella come unico evento. Otto segnalazioni riportano una valutazione in ambiente ospedaliero e per questo sono considerate gravi.

L'evento si è risolto entro 24 ore dall'insorgenza pressoché in tutti i casi (risoluzione dopo 7 giorni in un unico soggetto) e senza sequele.

TABELLA 35

Descrizione dei 13 casi di fontanella bombata dopo vaccinazione esavalente, 2013

Età (mesi)	Sesso	Gravità	Vaccini sospetti	Dose	Sintomatologia associata
2	M	si	Esavalente	1	Nessuna
7	F	si	Pneumococco		Iperpiressia
2	M	no	Esavalente Pneumococco	1	Iperpiressia
4	F	no	Esavalente Pneumococco	2	piressia, irritabilità
3	F	si	Esavalente Pneumococco	2	piressia
6	F	no	Esavalente	2	iperpiressia
5	M	si	Esavalente Pneumococco		piressia, reazione ipotonica-iporesponsiva
4	M	si	Esavalente Pneumococco	2	vomito, diarrea
4	M	si	Esavalente	2	piressia, flogosi alte vie aeree
4	M	si	Esavalente	2	piressia, tosse catarrale, agitazione psicomotoria
5	M	no	Esavalente Pneumococco	2	iperpiressia, ipotonia risoltasi in 7 giorni
2	F	no	Esavalente	1	pianto inconsolabile, acuto, atteggiamento in opistotono
5	M	si	Esavalente	2	iperpiressia, agitazione e pianto persistente, meningismo

COMMENTO

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei vaccini esavalente e anti-pneumococcico non riporta la fontanella bombata come evento avverso alla voce "Effetti Indesiderati".

Alla fontanella bombata si associavano, in 3 casi, vomito, diarrea o infezione delle alte vie respiratorie. E' possibile, in questi casi, ipotizzare per l'infezione intercorrente un ruolo primario nell'alterazione del flusso liquorale e conseguentemente nell'induzione di ipertensione endocranica transitoria. In altri tre casi, una bombatura della fontanella di durata prolungata (7 giorni) o l'associazione di tale segno clinico con uno stato di presumibile compromissione neurologica (es. postura in opistotono, pianto acuto) fanno ipotizzare la presenza di processi infiammatori a carico del Sistema Nervoso Centrale. Nella RNF non sono purtroppo disponibili

informazioni complete e qualitativamente valide per stabilire una possibile diagnosi.

Nei sette casi rimanenti non vengono riportati altri sintomi e le indagini cliniche effettuate sono risultate nella norma. La correlazione temporale e l'esclusione di altre cause renderebbero ipotizzabile un ruolo causale della vaccinazione. Ci pare tuttavia rilevante osservare come la febbre, presente in questa casistica nell'ampia maggioranza dei soggetti, potrebbe rivestire un ruolo primario nella patogenesi della manifestazione, così come peraltro suggerito dai case reports presenti in letteratura e relativi a bombatura della fontanella in corso di evento infettivo senza chiaro coinvolgimento del SNC.^{3,6}

Va peraltro considerato che il numero di casi segnalati con bombatura della fontanella dopo vaccinazione è estremamente ridotto, in particolare se rapportato al numero di vaccinati con gli stessi prodotti nella medesima fascia d'età.

In conclusione, la bombatura della fontanella può essere considerata una condizione benigna, autorisolutiva e rara, ma è certamente essenziale, qualora si rilevi tale segno clinico, provvedere a un accurato work-up diagnostico che consenta di escludere le possibili cause secondarie severe di ipertensione endocranica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Kiesler J., Ricer R. The Abnormal Fontanel. *Am Fam Physician*. 2003 Jun 15;67(12):2547-2552.
2. Freedman SB et al. Transient bulging fontanelle after vaccination: case report and review of the vaccine adverse event reporting system. *J Pediatr* 2005 Nov; 147 (5):640-4
3. Goldberg EM. Fever and bulging fontanelle mimicking meningitis in an infant diagnosed with benign intracranial hypertension. *Pediatr Emerg Care*. 2013 Apr;29(4):513-4
4. Gross TP et al Bulging fontanelle after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and diphtheria-tetanus vaccine. *J Pediatr*. 1989 Mar;114(3):423-5.
5. Raju SS, Chacko B. Transient bulging fontanelle after measles vaccination. *Indian Pediatr*. 2014 Aug 8;51(8):673.
6. Mann NP et al. Transient intracranial hypertension of infancy. *Arch Dis Child*. 1988 Aug; 63(8):966-8.

VACCINO ANTI-ROTAVIRUS E INVAGINAZIONE INTESTINALE

L'infezione da rotavirus è la causa più frequente di gastroenterite grave nel bambino, provocando ogni anno circa 25 milioni di visite mediche, 2 milioni di ricoveri ospedalieri e 600.000 decessi, soprattutto nei bambini sotto i due anni di età. L'85% di questi decessi si osservano nei Paesi in via di sviluppo¹, dove la malattia è considerata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità una vera e propria emergenza sanitaria.

Anche nei Paesi ad alto reddito, la gastroenterite da rotavirus è molto diffusa, ma raramente letale². In Italia è stato stimato che ogni anno si verificano oltre 300.000 casi che vengono gestiti a domicilio, oltre 80.000 visite mediche, circa 10.000 ricoveri ospedalieri e 10 decessi causati dalle infezioni da rotavirus.³ L'infezione si trasmette per via oro fecale anche se la trasmissione è possibile anche per via respiratoria o per contatto. Il tempo di incubazione è di 36-48 ore e il paziente infetto può eliminare il virus attraverso le feci per 2-5 giorni dopo l'arresto della diarrea. Il quadro clinico delle gastroenteriti da rotavirus non è specifico. Gli episodi acuti sono caratterizzati da febbre moderata, disturbi gastrici, vomito non biliare e diarrea acquosa profusa non maleodorante che si protrae per 3-8 giorni. La diarrea può avere una durata anche maggiore (fino a 3 settimane) soprattutto nel lattante e, rispetto alla maggior parte delle gastroenteriti, si associa più frequentemente a disidratazione.

Quasi la totalità della popolazione è esposta all'infezione da rotavirus entro i primi anni di vita. L'incidenza è maggiore nel bambino e nel lattante. L'infezione è, invece, molto meno frequente nell'adolescente e nell'adulto e, generalmente, si manifesta con un quadro clinico non rilevante o, talora, decorre asintomatica, rappresentando, però, una possibile sorgente di infezione all'interno del nucleo familiare.

Per la profilassi dell'infezione da Rotavirus sono disponibili 2 vaccini, immessi in commercio nel 2006, il Rotateq e Rotarix, entrambi costituiti da particelle virali vive attenuate. Tali vaccini sono definiti di seconda generazione, in quanto preceduti dal vaccino Rotashield, immesso in commercio alla fine degli anni '90 e ritirato dopo 10 mesi perché associato a un maggior rischio di insorgenza di invaginazione intestinale, una grave condizione clinica in cui parte dell'intestino scivola all'interno di un altro tratto intestinale, provocandone l'ostruzione. Sebbene i casi associati alla vaccinazione fossero rari (1 caso ogni 10.000 bambini nelle prime due settimane dopo la prima dose di vaccino)⁴, il rischio di invaginazione entro 3-14 giorni dalla somministrazione era circa 30 volte maggiore rispetto all'atteso dopo la prima dose, soprattutto nei bambini di età superiore ai 3 mesi, e 5 volte maggiore dopo la seconda dose.^{5,6}

I due vaccini anti-rotavirus, attualmente disponibili, sono egualmente sicuri ed efficaci pur differendo tra di loro per composizione antigenica e per schedula vaccinale.

Nello specifico, il Rotarix è un vaccino monovalente che prevede la somministrazione di due dosi, preferibilmente entro la 16° e non oltre la 24° settimana⁷, mentre il Rotateq è un vaccino che prevede l'immunizzazione dalla 6° alla 32° settimana mediante un ciclo di 3 dosi.⁸

L'OMS nel 2007, con un successivo aggiornamento nel 2009, ha raccomandato l'introduzione dei due vaccini in tutti i programmi vaccinali nazionali, soprattutto in quei paesi in cui le morti

diarroiche risultavano $\geq 10\%$ del tasso di mortalità infantile.⁹

Da un'analisi della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, relativa al periodo dal 01/01/2001 al 31/12/2012, sono emerse tre segnalazioni di invaginazione intestinale in bambini immunizzati con Rotarix (già descritti nel Rapporto 2012). Dal calcolo del PRR della coppia vaccino anti-rotavirus-invaginazione intestinale (relativo al secondo semestre 2012) è emerso un nuovo segnale da approfondire. Un ulteriore caso di invaginazione intestinale, risalente al 2008, codificato come ematochezia e feci mucose, è stato riscontrato in banca dati in un bambino di 10 settimane dopo 6 giorni di distanza dalla somministrazione di Rotateq.

Sulla scorta di quanto accaduto dopo l'immissione in commercio del primo vaccino, gli studi preregistrativi per il Rotateq e il Rotarix sono stati condotti su un'ampia popolazione pediatrica.^{10,11} Per entrambi i vaccini, infatti, sono stati condotti due studi di fase III su 63.225 pazienti pediatrici per Rotarix e 69.000 per Rotateq; entrambi gli studi non hanno evidenziato un maggior rischio di invaginazione intestinale al contrario di quanto è stato dimostrato dalla sorveglianza post-marketing.¹²

Lo studio condotto da Buttery J.P. et al., basato sull'analisi dei casi di invaginazione intestinale insorti in Australia nei primi due anni dall'introduzione della vaccinazione anti-rotavirus, casi identificati mediante una rete di pediatri e chirurghi e un monitoraggio continuo condotto presso tre strutture ospedaliere, ha rilevato un maggior rischio di insorgenza di invaginazione intestinale nei bambini di età < 3 mesi dopo la somministrazione della prima dose di vaccino. L'aumento del rischio era maggiore per il Rotateq (RR = 5,3; IC95% 1,1-15,4 a 1-7 giorni dalla somministrazione; RR=3,5; IC95% 1,9-7,6 a 1-21 giorni dalla somministrazione) che per il Rotarix (RR=3,5; IC95% 1,9-7,6 a 1-7 giorni dalla somministrazione; RR=1,5; IC95% 0,4-3,9 a 1-21 giorni dalla somministrazione). Tale incremento del rischio, invece, non si osservava nei bambini di età maggiore né in seguito alla somministrazione delle dosi successive.¹³

I dati di questo studio sono stati in parte confermati da uno studio *self-controlled case-series* e caso-controllo condotto in Messico. Gli autori di questo studio hanno evidenziato un maggior rischio di insorgenza di invaginazione intestinale nei primi 7 giorni successivi alla somministrazione della prima dose del vaccino monovalente in bambini messicani. Tale aumento del rischio era evidenziabile sia con l'analisi *self-controlled case-series* (IR= 5,3 IC95% 3,0-9,3) che con l'analisi caso-controllo (OR =5,8 IC95% 2,6-13,0). L'aumento del rischio non si osservava a 2-3 settimane dalla prima somministrazione, mentre un lieve aumento del rischio era osservabile dopo la seconda dose.¹⁴

Uno studio analogo, ma condotto sulla popolazione brasiliana non ha evidenziato alcun aumento del rischio di invaginazione a eccezione di un lieve incremento durante la prima settimana successiva alla seconda somministrazione (IR=2,6 IC95% 1,3-5,2; OR=1,9 IC95% 1,1-3,4). Analogamente a quanto osservato nella popolazione pediatrica brasiliana, Shui I.M et al, mediante l'analisi dei dati derivanti dal database statunitense *Vaccine Safety Datalink*, su un totale di 800.000 dosi di Rotateq somministrate, non hanno osservato un aumento del rischio né nei primi 7 giorni né dopo 30 giorni dalla somministrazione della prima dose del vaccino.¹⁵

La diversità dei dati ottenuti dagli studi riportati potrebbe dipendere, innanzitutto, dalla rarità dell'evento; pertanto è plausibile pensare che non tutti gli studi condotti abbiano avuto una

potenza tale da rilevare un rischio di invaginazione intestinale. Inoltre, fattori genetici e/o ambientali (alimentazione del bambino, livelli anticorpali delle madri, etc.) potrebbero aver contribuito a tali differenze di rischio di insorgenza di invaginazione nella popolazione generale.¹²

In ultimo, i differenti risultati emersi dallo studio messicano e quello brasiliano hanno indotto a ipotizzare che la concomitante vaccinazione antipolio possa impattare sul rischio di insorgenza dell'invaginazione intestinale. Infatti, in Brasile il vaccino anti-rotavirus è co-somministrato con il vaccino orale antipolio, mentre in Messico con il vaccino antipolio inattivato. Trials clinici hanno dimostrato che la prima dose del vaccino antipolio orale, a differenza dell'inattivato, è in grado di ridurre fortemente l'immunogenicità della prima dose del vaccino anti-rotavirus quando co-somministrati.¹⁴ Poiché il maggior rischio di invaginazione, che si osserva nella prima settimana dopo la somministrazione del vaccino, corrisponde con il picco di replicazione virale e conseguente infiammazione e risposta immunitaria a livello intestinale (fenomeni che sembrano essere coinvolti nella patogenesi della invaginazione intestinale), l'impatto del vaccino antipolio sull'immunogenicità di quello anti-rotavirus potrebbero incidere sul rischio di insorgenza di invaginazione intestinale associato a quest'ultimo.¹⁴

In conclusione, sulla base della esperienza post-marketing di alcuni paesi, i vaccini anti-rotavirus attualmente disponibili, sembrano associati a un rischio di invaginazione intestinale di 3-5 volte maggiore dell'atteso in seguito alla somministrazione della prima dose soprattutto nella prima settimana dalla sua somministrazione. Nel 2014 sono stati resi disponibili i risultati di due studi condotti negli USA per valutare l'associazione tra vaccinazione antirotavirus e invaginazione. Il primo studio¹⁶ aveva due obiettivi: il primo era quello di confrontare il rischio di invaginazione nei bambini che ricevevano il vaccino monovalente rispetto all'incidenza di base di invaginazione; il secondo obiettivo prevedeva il confronto del rischio di invaginazione tra bambini che ricevevano il vaccino monovalente con quelli che ricevevano il vaccino pentavalente. Il ciclo di due dosi previsto per il vaccino monovalente è risultato associato a un aumento di rischio di invaginazione pari a 8,4 quando confrontato con l'incidenza di base nella popolazione. Anche il rischio di invaginazione associato al vaccino monovalente è risultato più elevato rispetto alla vaccinazione con il pentavalente (RR=9,4; IC95% 1,4-103,8). Il rischio attribuibile di invaginazione dopo un ciclo di due dosi di vaccino monovalente è stato stimato in 5,3 per 100.000 bambini vaccinati. Il secondo studio¹⁷ aveva l'obiettivo di confrontare il rischio di invaginazione tra i due vaccini disponibili in USA (Rotateq e Rotarix) somministrati nella popolazione pediatrica. I risultati dello studio hanno messo in evidenza un aumento di rischio di intussuscezione con il Rotateq pari a 4,2 (IC95% 1,1-16,0) che si traduce in un rischio attribuibile di 1,5 (IC95% 0,2-3,2) casi di intussuscezione per 100.000 bambini che ricevono la prima dose.

Sono, infine, riportati nella letteratura scientifica i risultati di un recente studio che ha valutato il rischio di invaginazione da vaccinazione antirotavirus pentavalente (RV5) attraverso un approccio "self-controlled case series", ovvero attraverso l'analisi dei dati provenienti dalle segnalazioni spontanee (inviata alla data del maggio 2014 e rese disponibili dalle autorità francesi). Complessivamente, sono stati riscontrati 502 casi dell'ADR in oggetto; i pazienti (56,4% di sesso maschile, 71,5% provenienti dagli USA) hanno presentato la reazione avversa dopo la prima (n. 188), seconda (n. 190) o terza dose di vaccino (n. 124). Dall'analisi dei

dati ottenuti emerge che, dopo la prima dose di vaccino, il rischio di comparsa di invaginazione è circa 3,45 volte superiore (IC95%: 1,84-6,55) nei primi 3-7 giorni dalla vaccinazione rispetto al periodo compreso tra il 15esimo e il 30esimo giorno.¹⁸

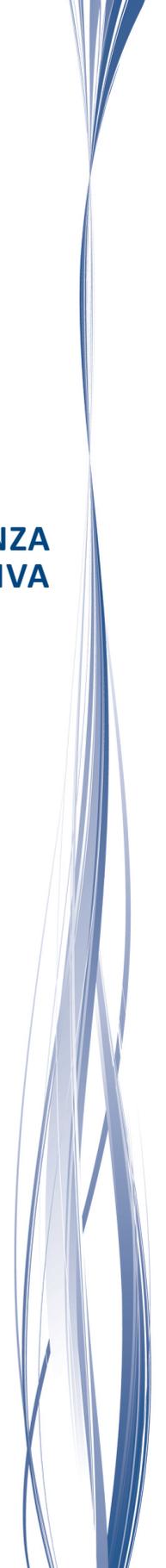
Anche questi studi recenti vanno quindi nella direzione di confermare un aumento di rischio di intussuscezione a seguito della vaccinazione antirotavirus.

È opportuno ricordare che, il Global Advisory Committee on Vaccine Safety della Organizzazione Mondiale della Sanità ha effettuato nel 2012 la valutazione delle evidenze disponibili e ha concluso che entrambi i vaccini hanno un buon profilo di tollerabilità e che il rapporto rischio/beneficio è favorevole, soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove il tasso di mortalità legato all'infezione da Rotavirus è notevole.¹⁹

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. WHO vaccine research and development http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/en/print.html
2. Williams CJ. New rotavirus vaccines protect against diarrhoea in children. *Eurosurveillance*, 2006; 11(1).
3. Tozzi E et al. Le gastroenteriti da Rotavirus (pagina web ad accesso ristretto). Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Formazione continua in pediatria, 2006;1(4):190-206.
4. Parashar UD, Alexander JP, Glass RI; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-12):1-13.
5. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Livengood JR; Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2001 22;344(8):564-72.
6. Simonsen L, Morens D, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder W. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet*. 2001 Oct 13;358(9289):1224-9.
7. European Agency of Medicine (EMA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile al sito web: http://ee.europa.eu/health/documents/communityregister/2006/2006022110930/anx_10930_it.pdf
8. European Agency of Medicine (EMA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile al sito web: http://ee.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPA_-_Product_Information/human/000669/WC500054185.pdf.
9. Organizzazione Mondiale della Sanità. Weekly epidemiological record. 2009. No.51-52,2009.
10. European Agency of Medicine (EMA).Scientific Discussion. Disponibile al sito web: http://ee.europa.eu/docs/En_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000639/WC500054589.pdf.
11. European Agency of Medicine (EMA).Scientific Discussion. Disponibile al sito web: http://ee.europa.eu/docs/En_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000669/WC500054183.pdf.
12. Tate JE, Steele AD, Bines JE, Zuber PL, Parashar UD. Research priorities regarding rotavirus vaccine and intussusception: a meeting summary. *Vaccine*. 2012 Apr 27;30 Suppl 1:A179-84
13. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, Booy R, Bines JE; PAEDS/APSU Study Group. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine*. 2011 Apr 5;29(16):3061-6.
14. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, De Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B, Esparza-Aguilar M, et al.. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011 Jun 16;364(24):2283-92
15. Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, Hambidge SJ, Glanz JM, Klein NP, Weintraub E. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA*. 2012 Feb 8;307(6):598-604.
16. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, Vellozzi C, Belongia EA, Irving S, Klein NP, Glanz JM, Jacobsen SJ, Naleway A, Jackson LA, DeStefano F. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6;370(6):513-9.
17. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahonill-Walraven CN, Platt R, Selvam N, Selvan M, Lee GM, Nguyen M Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6;370(6):503-12.
18. Escolano S. Intussusception risk after RotaTeq vaccination: Evaluation from worldwide spontaneous reporting data using a self-controlled case series approach. *Vaccine* 33 (2015).
19. Organizzazione Mondiale della Sanità. Weekly epidemiological record. 2012. 87: 53-60.

**SORVEGLIANZA
ATTIVA**



INCIDENZA DELL'INVAGINAZIONE INTESTINALE NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA ITALIANA

In Italia, la vaccinazione contro il rotavirus non è tra quelle offerte attivamente e universalmente a tutta la popolazione anche se, di recente, alcune Regioni hanno introdotto la vaccinazione nei piani regionali di immunizzazione per specifici sottogruppi di bambini e/o con diverse modalità di rimborso. A partire dal 2007 si è registrato un aumento del numero delle dosi di vaccino antirotavirus acquistate dalle regioni (nel 2012, più di 35.000 dosi risultano vendute in Italia). Tale crescente ricorso alla vaccinazione contro il rotavirus è stato accompagnato, a partire dal 2012, dalle prime segnalazioni spontanee di invaginazione intestinale registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

In considerazione di un aumentato rischio di invaginazione intestinale tra i bambini vaccinati proveniente dai dati di letteratura e di un maggiore utilizzo di vaccini contro il rotavirus in Italia negli ultimi anni si è ritenuto opportuno stimare l'incidenza di invaginazione intestinale nella popolazione pediatrica. Le stime europee e americane riportano un'incidenza minore di 60 casi per 100.000 bambini. È noto che l'incidenza di invaginazione intestinale può ampiamente variare per diversi fattori (ad esempio l'età, le condizioni basali, lo stato socio-economico e l'area geografica).

L'informazione sull'incidenza di invaginazione intestinale in Italia non è nota e la disponibilità di dati epidemiologici affidabili e completi sono un pre-requisito per l'ulteriore sorveglianza post-marketing.

A tal fine è stato condotto uno studio retrospettivo basato sui dati delle dimissioni ospedaliere (SDO) nel periodo 1 gennaio 2002- 31 dicembre 2012. Lo studio è stato condotto su tutta la popolazione pediatrica di età compresa tra 0-15 anni residente in Italia. I bambini sono stati identificati attraverso i ricoveri per invaginazione intestinale utilizzando i codici specifici ICD-9-CM e solo il primo episodio di ricovero per invaginazione intestinale è stato utilizzato per definire i casi incidenti.

In totale sono stati identificati 35.561 casi incidenti di invaginazione intestinale durante il periodo di studio. I risultati mostrano un tasso di incidenza cumulativo di 36 casi per 100.000, con una maggiore incidenza tra i maschi (40 casi per 100.000 per i maschi vs 33 per 100.000 per le femmine). I tassi di invaginazione intestinale variano notevolmente per età, e una maggiore incidenza si osserva nel primo anno di vita con un valore di 80 casi per 100.000 nei bambini di età compresa tra 25 e 32 settimane. Si evidenzia anche una variabilità per area geografica con i tassi cumulativi di invaginazione intestinale più alti registrati al Sud (49 per 100.000).

È prevista la pubblicazione dei risultati completi dello studio con ulteriori approfondimenti.

PROGETTO INTERREGIONALE SUI VACCINI

Nel 2012 è entrata in vigore in Europa la nuova legislazione sulla farmacovigilanza. L'indicazione è stata quella di aumentare il coinvolgimento dei cittadini nei sistemi di segnalazione, valutando l'opportunità di utilizzare strumenti alternativi sia alla classica segnalazione su carta che a quella su web. La regione Veneto come Centro regionale di Farmacovigilanza ha proposto una serie di interventi mirati a incentivare sia la segnalazione online che la partecipazione dei genitori nel sistema di segnalazione di eventi avversi dopo vaccinazione. La prima fase del progetto ha previsto la creazione in alcune regioni di una piattaforma web (vaccinogilanza.it) per l'invio delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino via internet, permettendo agli operatori sanitari e cittadini di usufruire di un nuovo e alternativo metodo di segnalazione online.

Nel corso della seconda fase del progetto è stato invece previsto un intervento di Farmacovigilanza attiva che ha avuto come obiettivo primario il coinvolgimento dei genitori, mediato dal personale sanitario operante nei centri vaccinali, nel sistema di segnalazione spontanea. Questa fase ha visto coinvolte sette regioni: Veneto, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Sicilia, Piemonte e la Provincia Autonoma di Trento. Il progetto è stato promosso e coordinato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto. L'obiettivo è stato quello di promuovere a livello nazionale un intervento di incentivazione alla segnalazione di eventi avversi insorti dopo immunizzazione promosso nel distretto di Bassano del Grappa. Da alcuni anni infatti gli operatori sanitari (OS) consegnano a tutti i genitori dei bambini vaccinati una "Scheda per la sorveglianza degli effetti collaterali delle vaccinazioni" per permettere al genitore di descrivere facilmente gli eventi avversi insorti dopo la vaccinazione. Queste schede vengono poi raccolte e valutate dalla Responsabile del servizio di Prevenzione e successivamente inviate al Responsabile di Farmacovigilanza per l'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

CENTRI PARTECIPANTI

Inizialmente è stato necessario identificare i centri vaccinali di riferimento a cui proporre la fase pilota del progetto; solo alcune Aziende sanitarie locali (ASL) o distretti sanitari hanno partecipato. La regione Veneto ha aderito con il distretto di Bassano del Grappa; la regione Liguria ha partecipato con 4 distretti dell'ASL Genovese; la regione Emilia Romagna ha partecipato con l'ASL di Cesena; la regione Calabria ha partecipato con l'ASL di Reggio Calabria (unico centro vaccinale); la regione Piemonte ha partecipato con il distretto di Alessandria (ASL di Alessandria), distretto di Alba (ASL di Cuneo 2) e il distretto di Carmagnola (ASL di Torino 5); in Sicilia hanno aderito al progetto tutte le Aziende Sanitarie provinciali (ASP) territoriali, a eccezione dell'ASP di Catania, con un Centro vaccinale selezionato per ASP in base alla numerosità di nati (200-400 anno); nella provincia autonoma di Trento ha preso parte al progetto l'unica ASL con 3 distretti (Distretto sanitario Est, Ovest e Centro Nord).

In ogni distretto aderente è stata inizialmente svolta una attività formativa e informativa in campo vaccinale agli operatori sanitari.

L'obiettivo del progetto è stato favorire e facilitare la partecipazione dei genitori alla sorve-

glianza sugli eventi avversi da vaccini proponendo una procedura operativa che potesse essere utilizzata nei centri vaccinali anche a termine del progetto stesso. La raccolta di queste informazioni avrebbe inoltre portato a un incremento delle informazioni sugli eventi avversi dai vaccini, per migliorarne il profilo di sicurezza.

RACCOLTA DEI DATI

La raccolta dei dati è stata realizzata attraverso la consegna da parte dell'operatore sanitario di un *Diario vaccinale per la sorveglianza degli eventi avversi delle vaccinazioni*. Tale *Diario vaccinale* era consegnato ai genitori di tutti i bambini che effettuavano una vaccinazione nei primi 15 mesi di vita secondo i calendari vaccinali delle regioni partecipanti. Il protocollo del progetto prevedeva che fosse accompagnato da una lettera che descriveva al genitore il progetto e ricordava l'importanza della segnalazione di eventuali eventi avversi avvenuti nei giorni successivi alla seduta vaccinale.

Il *Diario vaccinale* era diviso in due sezioni: la prima sezione veniva compilata dall'OS con i dati del vaccinato e il vaccino somministrato (nome vaccino, dose, lotto, sede e data di somministrazione), mentre la seconda sezione permetteva al genitore di descrivere gli eventuali eventi avversi avvenuti nei giorni successivi alla vaccinazione. Questa seconda sezione, per facilitare la compilazione da parte del genitore, era a sua volta suddivisa in due parti che riportavano alcuni eventi avversi frequenti associati alla vaccinazione, tra cui reazioni locali in sede di somministrazione (dolore, gonfiore, rossore) e reazioni generali (febbre, agitazione, irritabilità, pianto persistente, mal di testa). Per definire la gravità della reazione avversa è stato chiesto se il bambino in seguito all'evento segnalato fosse stato visitato dal pediatra o da uno specialista, se fosse stato necessario somministrare dei farmaci e infine se l'evento avverso si fosse o meno risolto. Al termine della compilazione il genitore doveva consegnare il *Diario vaccinale*, restituendolo direttamente al distretto nella vaccinazione successiva oppure inviandolo per fax o come allegato e-mail. E' stato richiesto di riportare il diario vaccinale anche nel caso in cui non si fosse manifestato nessun evento avverso.

L'operatore sanitario aveva infine il compito di valutarne la corretta compilazione, escludere i casi con eventi avversi ritenuti sicuramente non correlati alla vaccinazione quindi inviare i diari vaccinali ai Referenti dei Centri Regionali per l'inserimento nella RNF.

Il protocollo prevedeva una fase pilota della durata di tre mesi con inizio, a seconda delle regioni, il 1 ottobre o il 1 novembre 2013 durante la quale i diari vaccinali sono stati consegnati ai genitori e raccolti nei distretti. La sola raccolta di tali diari è proseguita per altri 90 giorni. Non era prevista la segnalazione di eventi avversi verificatesi prima dell'inizio dello studio.

RISULTATI

Il diario vaccinale ha permesso di raccogliere informazioni rispetto alle vaccinazioni somministrate secondo i calendari vaccinali delle regioni partecipanti nei primi 15 mesi di vita del bambino. Durante il periodo pilota sono stati consegnati in totale in tutte le regioni aderenti 9.502 diari vaccinali, di questi il 49% (n. 4.653) sono stati restituiti ai centri vaccinali dai genitori. Il numero di eventi avversi segnalati, sia locali che generali ed esclusivamente non gravi, è stato pari al 23% dei diari vaccinali consegnati ai genitori (n. 2.223) (Tabella 36).

TABELLA 36

Quadro complessivo della distribuzione e riconsegna ai distretti dei diari vaccinali e percentuale di eventi avversi riportati

	Piemonte N. (%)	P.A. Trento N. (%)	Calabria N. (%)	Sicilia N. (%)	E. Romagna N. (%)	Liguria N. (%)	Totale N. (%)
Diari vaccinali consegnati ai genitori	1.184	1.811	1.578	3.059	1.088	782	9.502
Diari vaccinali restituiti al distretto	563 (48%)	831 (46%)	490 (31%)	1.999 (65%)	278 (26%)	492 (63%)	4.653 (49%)
Diari vaccinali con eventi avversi	277 (23%)	492 (27%)	314 (20%)	732 (24%)	212 (19%)	196 (25%)	2.223 (23%)

Dall'analisi preliminare dei dati attualmente disponibili risulta che le reazioni avverse sono sicuramente più frequenti di quelle attualmente notificate. Si tratta per la maggior parte di reazioni di grado lieve come febbre con temperatura corporea inferiore ai 39,5°C, episodi di agitazione, irritabilità, sonnolenza o reazioni localizzate nella sede di somministrazione. La manifestazione di eventi severi è molto bassa e si tratta per la maggior parte dei casi di febbre con temperatura corporea al di sopra dei 39,5°C. Non sono riportate reazioni avverse gravi come casi di interessamento neurologico rilevanti, postumi permanenti e casi con pericolo di vita.

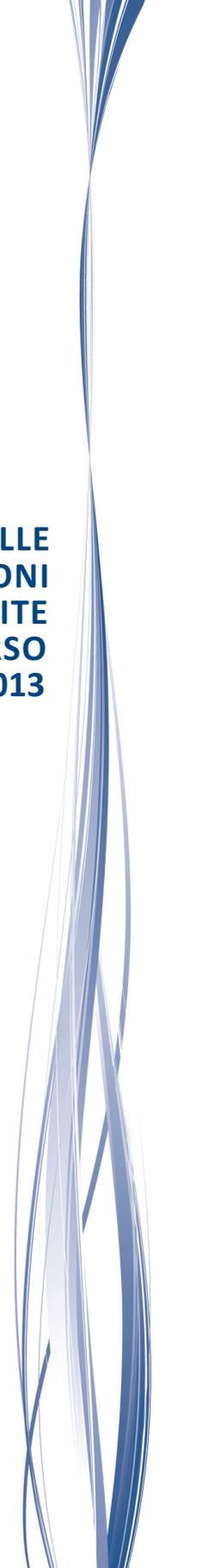
Nel distretto di Bassano del Grappa (regione Veneto) il diario vaccinale come strumento di segnalazione è utilizzato già da qualche anno, ed è ormai conosciuto da parte dei genitori. La percentuale di diari con eventi riconsegnati è più bassa rispetto alla media totale dello studio. Nei tre mesi di riferimento sono stati raccolti 193 questionari. Si tratta per la quasi totalità (93%) di reazioni avverse lievi, mentre il 7% riportano reazioni avverse classificate come severe tra queste iperpiressia, faringotonsillite, cellulite infettiva o dissenteria.

DISCUSSIONE

Nel periodo di distribuzione dei diari vaccinali non sono stati evidenziati particolari difficoltà di gestione da parte dell'OS, se non un aumento del carico di lavoro per il distretto. Risulta rilevante considerare che non è stata prevista nessuna figura di supporto per l'attività di consegna e successiva raccolta dei diari vaccinali che è stata resa possibile grazie alla volontà e impegno degli OS, che in alcuni distretti della regione Sicilia hanno sollecitato telefonicamente la riconsegna. La successiva fase di inserimento delle schede di segnalazione nella RNF è risultata impegnativa e si è aggiunta alle attività routinarie dei RFV e dei Centri regionali partecipanti.

Il progetto ha dimostrato come il genitore sia favorevole a intervenire nella segnalazione di eventi avversi insorti dopo vaccinazione. I risultati indicano infatti che l'adesione dei genitori è stata considerevole, il progetto nella maggior parte dei casi è stato accolto positivamente e considerato come un intervento di interessamento verso la salute del bambino.

**ELENCO DELLE
PUBBLICAZIONI
EDITE
NEL CORSO
DEL 2013**



Per identificare gli articoli pubblicati da autori/gruppi italiani nel corso dell'anno 2013 è stata effettuata una ricerca su PubMed, identificando gli studi che hanno valutato la sicurezza, l'effectiveness, le strategie e l'impatto economico delle vaccinazioni. Sono state escluse le review, gli studi su vaccini non autorizzati e su vaccini terapeutici. Sono stati identificati 27 articoli, circa un terzo del totale riguarda la vaccinazione antinfluenzale (pandemica e stagionale), seguita dalla vaccinazione per la varicella e da quella contro HPV. Dodici dei ventisette studi erano di tipo eziologico, quattro analisi di tipo economico, e i restanti sono studi descrittivi, linee guida e revisioni sistematiche. Per quanto riguarda gli obiettivi, dodici studi erano finalizzati a valutare la sicurezza della vaccinazioni e undici erano studi di effectiveness o di efficacia in popolazioni a rischio.

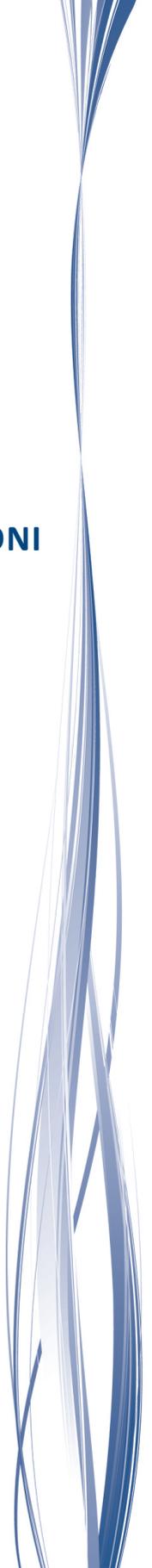
1. Andrisani G, Frasca D, Romero M, Armuzzi A, Felice C, Marzo M, Pugliese D, Papa A, Mocchi G, De Vitis I, Rapaccini GL, Blomberg BB, Guidi L. Immune response to influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory bowel disease patients treated with anti TNF- α agents: effects of combined therapy with immunosuppressants. *J Crohns Colitis*. 2013 May;7(4):301-7. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.011.
2. Boccalini S, Taddei C, Ceccherini V, Bechini A, Levi M, Bartolozzi D, Bonanni P. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy: an a posteriori evaluation and forecast of future benefits. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 May;9(5):1119-28. doi: 10.4161/hv.23827.
3. Candela S, Pergolizzi S, Ragni P, Cavuto S, Nobilio L, Di Mario S, Dragosevic V, Groth N, Magrini N; SaFoH1N1 working group. An early (3-6 weeks) active surveillance study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria in a province of Emilia-Romagna region, Italy – part one. *Vaccine*. 2013 Feb 27;31(10):1431-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.030.
4. De Nardo P, Bellagamba R, Corpolongo A, Gentilotti E, Taglietti F, Rosati S, Galeazzi M, Sebastiani GD, Quinti I, Nicastrì E. Septic shock after seasonal influenza vaccination in an HIV-infected patient during treatment with etanercept for rheumatoid arthritis: a case report. *Clin Vaccine Immunol*. 2013 May;20(5):761-4. doi: 10.1128/CVI.00081-13.
5. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women to prevent neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD002959. doi:10.1002/14651858.CD002959.pub3.
6. Esposito S, Salvini F, Menni F, Scala A, Salvatici E, Manzoni F, Riva E, Giovannini M, Principi N. Preliminary data on immunogenicity, safety and tolerability of trivalent inactivated influenza vaccine in children with inborn errors of metabolism at risk of decompensation. *Vaccine*. 2013 Oct 25;31(45):5149-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.058.

7. Favato G, Baio G, Capone A, Marcellusi A, Saverio Mennini F. A novel method to value real options in health care: the case of a multicohort human papillomavirus vaccination strategy. *Clin Ther.* 2013 Jul;35(7):904-14. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.05.003.
8. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V® and Fludac®) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Jan;9:144-52. doi: 10.4161/hv.22231.
9. Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, Doria A, Shoenfeld Y. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2013 Sep;32(9):1301-7. doi: 10.1007/s10067-013-2266-7.
10. Levi M, Bonanni P, Burroni E, Bechini A, Boccacini S, Sani C, Bonaiuti R, Indiani L, Azziari C, Lippi F, Carozzi F; HPV Screevacc Working Group. Evaluation of bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine safety and tolerability in a sample of 25 year old Tuscan women. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Jul;9(7):1407-12. doi: 10.4161/hv.24337.
11. Low N, Redmond SM, Rutjes AW, Martínez-González NA, Egger M, di Nisio M, Scott P. Comparing Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine schedules: a systematic review and meta-analysis of vaccine trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Nov;32(11):1245-56. doi: 10.1097/INF.0b013e31829f0a7e
12. Meregaglia M, Ferrara L, Melegaro A, Demicheli V. Parent "cocoon" immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy. *Vaccine.* 2013 Feb 6;31(8):1135-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.061
13. Moro ML, Nobile L, Voci C, Di Mario S, Candela S, Magrini N; SaFoH1N1 working group. A population based cohort study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria in Emilia-Romagna region, Italy - part two. *Vaccine.* 2013 Feb 27;31(10):1438-46. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.090.
14. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Clementi E, Radice S. Acute disseminated encephalomyelitis onset: evaluation based on vaccine adverse events reporting systems. *PLoS One.* 2013 Oct 16;8(10):e77766. doi: 10.1371/journal.pone.0077766.
15. Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, Del Fava E, Guzzetta G, Faustini L, Scalia Tomba G, Lopalco P, Rizzo C, Merler S, Manfredi P. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS One.* 2013 Apr 17;8(4):e60732. doi: 10.1371/journal.pone.0060732.

16. Poli F, Overeem S, Lammers GJ, Plazzi G, Lecendreux M, Bassetti CL, Dauvilliers Y, Keene D, Khatami R, Li Y, Mayer G, Nohynek H, Pahud B, Paiva T, Partinen M, Scammell TE, Shimabukuro T, Sturkenboom M, van Dinther K, Wiznitzer M, Bonhoeffer J. Narcolepsy as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine*. 2013 Jan 30;31(6):994-1007. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.014.
17. Pruna D, Balestri P, Zamponi N, Grosso S, Gobbi G, Romeo A, Franzoni E, Osti M, Capovilla G, Longhi R, Verrotti A. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia*. 2013 Oct;54 Suppl 7:13-22. doi: 10.1111/epi.12306.
18. Raucci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, Reale A, Pirozzi N, Menniti-Ippolito F, Traversa G; Italian Multicenter Study Group for Vaccine Safety in Drug and Children. Stevens-johnson syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study. *PLoS One*. 2013 Jul 16;8(7):e68231. doi: 10.1371/journal.pone.0068231.
19. Rodgers GL, Esposito S, Principi N, Gutierrez-Brito M, Diez-Domingo J, Pollard AJ, Snape MD, Martín-Torres F, Gruber WC, Patterson S, Thompson A, Gurtman A, Paradiso P, Scott DA. Immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with a reduced dosing schedule. *Vaccine*. 2013 Oct 1;31(42):4765-74. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.009.
20. Rondy M, Puig-Barbera J, Launay O, Duval X, Castilla J, Guevara M, Costanzo S, de Gaetano Donati K, Moren A. 2011-12 seasonal influenza vaccines effectiveness against confirmed A(H3N2) influenza hospitalisation: pooled analysis from a European network of hospitals. A pilot study. *PLoS One*. 2013;8(4):e59681. doi: 10.1371/journal.pone.0059681.
21. Spadea A, Unim B, Ursillo P, Saulle R, Giraldi G, Miccoli S, Barbato A, Corda B, D'Amici AM, Boccia A, La Torre G. Effectiveness of a training course on influenza vaccination in changing medical students' and healthcare workers' attitudes towards vaccination. *Ig Sanita Pubbl*. 2013 Jul-Aug;69(4):387-402.
22. Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Vaccine effectiveness evaluation during a varicella outbreak, among children of primary schools and day-care centers in a region which adopted UMV. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Jan;9:184-8. doi: 10.4161/hv.22373.
23. Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, Halsey NA, Law B, Zuber PL. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine*. 2013 Oct 17;31(44):5041-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.087.

24. Unim B, Saulle R, Boccalini S, Taddei C, Ceccherini V, Boccia A, Bonanni P, La Torre G. Economic evaluation of Varicella vaccination: results of a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Sep;9(9):1932-42. doi: 10.4161/hv.25228.
25. Villa M, Black S, Groth N, Rothman KJ, Apolone G, Weiss NS, Aquino I, Boldori L, Caramaschi F, Gattinoni A, Malchiodi G, Crucitti A, Della Cioppa G, Scarpini E, Mavilio D, Mannino S. Safety of MF59-adjuvanted influenza vaccination in the elderly: results of a comparative study of MF59-adjuvanted vaccine versus nonadjuvanted influenza vaccine in northern Italy. *Am J Epidemiol.* 2013 Oct 1;178(7):1139-45. doi: 10.1093/aje/kwt078.
26. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Heijbel H, Dahlström LA, Hallgren J, Sparen P, Jennum P, Mosseveld M, Schuemie M, van der Maas N, Partinen M, Romio S, Trotta F, Santuccio C, Menna A, Plazzi G, Moghadam KK, Ferro S, Lammers GJ, Overeem S, Johansen K, Kramarz P, Bonhoeffer J, Sturkenboom MC. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine.* 2013 Feb 6;31(8):1246-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.015.
27. Zuccotti G, Mameli C, Daprai L, Garlaschi ML, Dilillo D, Bedogni G, Faccini M, Gramagna M, Torresani E; PneuMi Study Group (PMSG), Ballerini E, Benincaso A, Bonvissuto M, Bricalli D, Brioschi M, Calloni CS, Camiletti MI, Colella G, De Angelis L, Decarlis S, Di Nello F, Dozzi M, Galli E, Gandini V, Giuliani MG, Laviola F, Loda B, Macedoni M, Mazzucchi E, Metta MG, Moscatiello A, Nannini P, Petruzzi M, Picicco D, Picciotti M, Pisanelli S, Porta N, Ramponi G, Redaelli F, Rubini R, Sala N, Saitta V, Scelza G, Tiso RM, Tomasetto M, Torcoletti M, Travaini M, Valentini M, Vessia C. Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Vaccine.* 2014 Jan 23;32(5):527-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.003.

CONCLUSIONI

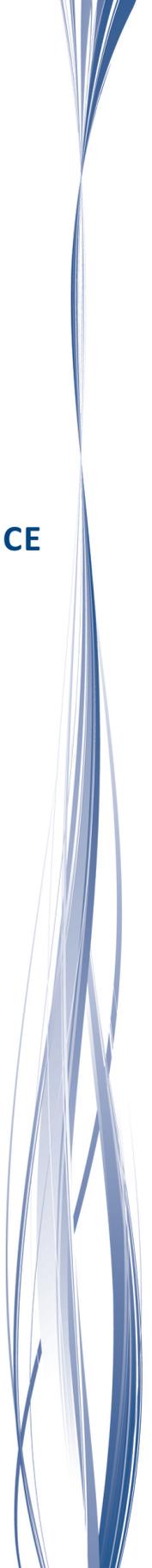


Il Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia nel 2013 documenta le attività di monitoraggio condotte nell'anno di riferimento dalle quali da un lato emerge il potenziamento nazionale e internazionale delle stesse attività e dall'altro la conferma di un quadro rassicurante in termini di sicurezza dei vaccini e contestualmente la necessità di continuare e possibilmente sviluppare in forma integrata gli interventi di monitoraggio.

Se la sicurezza dei vaccini appare stabile e sotto controllo, dall'esperienza acquisita, ma anche da riscontri in letteratura è sempre più evidente che uno dei principali problemi legato ai vaccini è di tipo comunicativo spesso frammisto a disinformazione reperibile via web. La comunicazione relativa ai vaccini ed in particolare quella attinente alla loro sicurezza rappresenta una sfida quotidiana che deve essere affrontata e migliorata a cominciare proprio dagli operatori sanitari. Le loro convinzioni infatti si riflettono direttamente e indirettamente, come abbiamo visto dall'esperienza dell'Emilia Romagna, sulle scelte di pazienti e genitori.

La comunicazione trasparente e continua con gli operatori sanitari è importante per fornire evidenze nella realtà pratica e per fornire strumenti adeguati per rispondere ai cittadini che a essi si rivolgono come punto di riferimento e a dare fiducia nelle vaccinazioni evitando magari diffusioni di malattie per timori il più delle volte infondati.

APPENDICE



APPENDICE 1

COPERTURE VACCINALI IN ETÀ PEDIATRICA NEL 2013.

COPERTURE VACCINALI* (PER 100 ABITANTI), CALCOLATE SUI RIEPILOGHI INVIATI DALLE REGIONI E PP.AA.

	POL3	DTP3	DT-DTP3	EpB3	MPR1-MPRV	M-MPR1-MPRV	Hib3
Piemonte	96,7	96,6	96,8	96,5	92,1	92,1	96,2
Valle d'Aosta	93,7	93,2	93,8	93,1	83,5	83,9	92,9
Lombardia	96,0	95,8	96,0	95,8	92,6	92,6	95,2
P. A. Bolzano	88,8	88,3	88,8	88,3	68,9	68,9	89,4
P. A. Trento	94,5	94,3	94,4	94,1	86,3	86,3	93,6
Veneto	93,7	93,7	93,8	93,5	89,8	90,0	93,3
Friuli V. Giulia	94,3	94,2	94,6	93,8	87,8	87,8	93,7
Liguria	95,7	95,8	95,8	95,7	85,6	85,8	95,3
Emilia-Romagna	96,1	95,8	96,0	95,8	91,1	91,3	95,3
Toscana	95,8	95,9	96,0	95,7	90,0	90,1	95,7
Umbria	97,1	96,7	96,8	96,6	93,0	93,1	96,6
Marche	96,8	96,7	96,8	96,7	87,4	87,4	96,7
Lazio	98,0	97,9	97,9	99,1	88,5	88,5	97,8
Abruzzo	97,7	97,7	97,7	97,7	92,4	92,4	97,7
Molise	94,6	94,6	94,6	94,6	84,5	84,5	94,6
Campania	92,7	92,7	92,7	92,7	86,8	86,8	92,6
Puglia	95,7	95,7	95,7	95,7	90,6	90,6	95,6
Basilicata	99,0	99,0	99,0	99,0	91,3	91,3	99,0
Calabria	94,2	94,2	94,2	94,2	87,6	87,6	80,8
Sicilia	95,3	95,3	95,3	95,3	88,9	88,9	95,3
Sardegna	96,8	96,8	96,8	96,8	91,1	91,1	96,7
ITALIA	95,4	95,3	95,4	95,3	88,1	88,1	94,5

* 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 29 luglio 2014

Fonte: elaborazioni UFFICIO V - Malattie infettive e profilassi internazionale - DG Prevenzione

Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione – Ministero della Salute

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_811_listaFile_itemName_17_file.pdf

APPENDICE 2

VACCINI UTILIZZATI NEL 2013

(Fonte: elaborazione su dati da flusso OsMed relativo all'erogazione di vaccini attraverso le farmacie territoriali (comprensivi dell'acquisto diretto da parte del cittadino), e su dati da flusso Tracciabilità del Farmaco, relativo all'erogazione da parte delle strutture sanitarie pubbliche).

ATC	Tipo vaccino	Dosi 2013* (x 1000)
J07A	DT	317,7
	DTP	392,0
	Vaccino colerico	35,6
	Vaccino haemophilus influenzae b	9,3
	Vaccino meningococcico	801,6
	Vaccino pneumococcico	1.905,8
	Vaccino tetanico	325,0
	Vaccino tifoideo	160,4
J07B	HPV	720,4
	IPV	33,0
	MPR	1.148,6
	MPR-Varicelloso	9,7
	Vaccino della febbre gialla	33,9
	Vaccino encefalite giapponese	31,4
	Vaccino epatitico a	197,8
	Vaccino epatitico a+vaccino epatitico b (dna r)	8,0
	Vaccino epatitico b (dna r)	166,6
	Vaccino influenzale	12.049,2
	Vaccino rabbico	9,4
	Vaccino rotavirus	71,1
	Vaccino varicelloso	231,6
	J07C	DT-IPV
DTP-IPV		599,4
DTP-IPV-HBV-Hib		6,0
DTP-IPV-Hib		1.486,3

* Numero dosi vendute

APPENDICE 3

CALENDARIO DELLE VACCINAZIONI

(Fonte: Ministero della Salute - www.salute.gov.it)

Vaccino	Età										
	Nascita	Mesi						Anni			
		3	5	6	11	13	15	5-6	11-18	> 65	Ogni 10
Difterite - Tetano - Pertosse		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa ¹	dTpa		dT ²
Poliomelite		IPV	IPV		IPV			IPV			
Epatite B	HBV ³	HBV	HBV		HBV						
Haemophilus Influenzae b		Hib	Hib		Hib						
Morbillo - Parotite - Rosolia						MPR		MPR	MPR ⁴		
Pneumococco		PCV	PCV		PCV						
Meningococco C						Men C ⁵			Men C ⁵		
Infezione papillomavirus umano									HPV ⁶ 3 dosi		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var ⁷ 2 dosi		

3° mese si intende dal 61° giorno di vita

5-6 anni si intende dal 5° compleanno (5 anni e 1 giorno) ai 6 anni e 364 giorni (7° compleanno)

12° anno si intende da 11 anni e 1 giorno (11° compleanno) fino a 11 anni e 364 giorni (12° compleanno)

11-18 anni si intende da 11 anni e un giorno (11° compleanno) fino ai 17 anni e 364 giorni (18° compleanno)

NOTE

1. Dopo il compimento dei 7 anni è necessario utilizzare la formulazione con vaccino antidifto-tetanico-pertossico acellulare di tipo adolescenziale-adulto (dTpa).
2. Gli adulti con anamnesi incerta per il ciclo primario di vaccinazione con dT devono iniziare o completare la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da 2 dosi di vaccino contenente tetano e difterite (dT) e una terza dose con vaccino dTpa. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami devono essere effettuati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) e almeno una delle dosi booster di vaccino dT dovrebbe essere rimpiazzata da 1 dose di vaccino dTpa.
3. Per i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche anti-epatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo e il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.
4. In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (catch up) anche una ricerca attiva e immunizzazione dei soggetti conviventi/contatto, non vaccinati (mop up).
5. Dose singola. La somministrazione a 11-18 anni va considerata nei soggetti non vaccinati nell'infanzia.
6. Per il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, seguendo una scheda a 3 dosi. Vaccino bivalente (contro i genotipi 16 e 18 di HPV): 0, 1 e 6 mesi; vaccino quadrivalente (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV): 0, 2 e 6 mesi.
7. Nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra.

APPENDICE 4

GRUPPO DI LAVORO SULL'ANALISI DEI SEGNALI DEI VACCINI

Oltre ad AIFA, fanno parte del Gruppo referenti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri Regionali per la FV e della prevenzione nominati dalle Regioni di appartenenza.

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
ABRUZZO	Orsini Antonio ASL Teramo		Ida Albanesi Dipartimento Prevenzione - SIESP ASL Teramo
BASILICATA			Locuratolo Francesco Regione Basilicata-Dipartimento salute sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità
CALABRIA			Sandro Giuffrida ASP Reggio Calabria U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica
CAMPANIA	Rossi Francesco Dipartimento di medicina sperimentale- SUN		
E. ROMAGNA	Martelli Luisa Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna - Servizio Politica del Farmaco	Osbello Loredana Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna - Servizio Politica del Farmaco	Pascucci Maria Grazia Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna - Servizio Sanità Pubblica
FRIULI V. GIULIA	Morsanuto Andrea Servizio Assistenza Farmaceutica Direzione centrale salute integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia Regione Friuli Venezia Giulia		Tolinda Gallo ASL 4 Medio Friuli
LAZIO	Mores Nadia Gruppo Analisi dei Segnali – Commissione Regionale di Farmacovigilanza, Lazio		Sgricia Stefano Gruppo Analisi dei Segnali, Regione Lazio
LIGURIA	Merlano Maria Caterina ARS Liguria, Regione Liguria-Referente per la Farmacovigilanza Regione Liguria		Cristiano Alicio Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova
LOMBARDIA	Giuseppe Vighi Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Lombardia	Olivia Leoni Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Lombardia	Giuseppe Monaco Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale sanità - Regione Lombardia
MARCHE		Stefano Sagratella Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Marche	Augusto Liverani Asur AV1-Sisp di Urbino
MOLISE	Tagliatela Maurizio Università degli studi del Molise Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute		Michele Colitti Servizio Prevenzione, Veterinaria e Sicurezza alimentare
PA BOLZANO		Verena Moser Provincia Autonoma di Bolzano Ripartizione Salute	Monica Bevilacqua Azienda Sanitaria dell'Alto Adige COMPENSORIO SANITARIO DI MERANO Serv. igiene e sanità pubblica

Regione	Responsabile CRFV	Referente gruppo di lavoro indicato dal CRFV (se diverso dal responsabile del centro)	Referente gruppo di lavoro indicato dalla Prevenzione
PA TRENTO		Elisabetta Debastiani Servizio farmaceutico Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento	Silva Franchini Dipartimento Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia autonoma di Trento Centro per i servizi sanitari
PIEMONTE		Eleonora Marrazzo Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco ASL T02	Lorenza Ferrara SeREMI-ASL AL
PUGLIA	Lomastro Mariangela Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Puglia	Angela Chielli Area Farmaceutica Territoriale ASL Bari	Silvio Tafuri Dipartimento Scienze Biomediche ed Oncologia Umana Università degli Studi di Bari
SARDEGNA	Maria Erminia Stochino Unità Complessa di Farmacologia Clinica Azienda Ospedaliero - Universitaria Cagliari		
SICILIA	Caputi Achille Patrizio Centro Referente per la segnalazione spontanea AOU Policlinico G.Martino Messina	Paola Cutroneo Centro Referente per la segnalazione spontanea AOU Policlinico G.Martino Messina	Mario Palermo Assessorato della Salute Regione Sicilia servizio 1 igiene pubblica - Dip. per le attività sanitarie e osservatorio epidemiologico
TOSCANA	Parrilli Maria Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza III Livello – Settore Politiche del Farmaco, Innova- zione e Appropriatazza - Regione Toscana		Emanuela Balocchini Responsabile Servizi di Prevenzione in Sanità Pubblica e Veterinaria
UMBRIA	Bucaneve Giampaolo Azienda Ospedaliera di Perugia	Rosalba Elisabetta Rocchi Direzione Regionale Salute, Coesione Sociale e Società della Conoscenza Regione Umbria	Anna Tosti Servizio Prevenzione Sanità Veterinaria e Sicurezza Alimentare Sezione Prevenzione Regione Umbria
VALLE D'AOSTA		Daniela Barrera Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta	Marina Verardo Azienda Unità Sanitaria Locale Valle d'Aosta
VENETO	Moretti Ugo Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona		Giovanna Zanoni Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona
MINSAL	Stefania Iannazzo Ufficio V- malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria		
ISS	Francesca Menniti Ippolito - Caterina Rizzo Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità		
AIFA	Carmela Santuccio, Patrizia Fellicetti, Francesco Trotta Ufficio di Farmacovigilanza, AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco		

