

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

Vaccini esavalenti

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

TABELLA 5

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

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

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

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

Vaccini tri-, tetra-, pentavalenti

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

TABELLA 6

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

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

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

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

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

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

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

Vaccinazione pneumococcica

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

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

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

TABELLA 7

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

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

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

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

Vaccinazione meningococcica

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

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

TABELLA 8

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

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

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

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

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

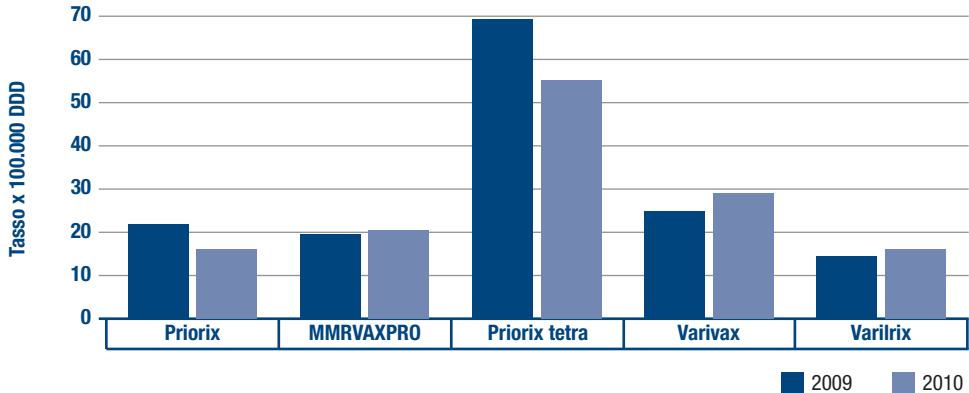
Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella

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

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

FIGURA 2

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



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

TABELLA 9

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

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

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

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

TABELLA 10

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

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

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

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

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

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

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

Vaccinazione HPV

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

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

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

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

FIGURA 3

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

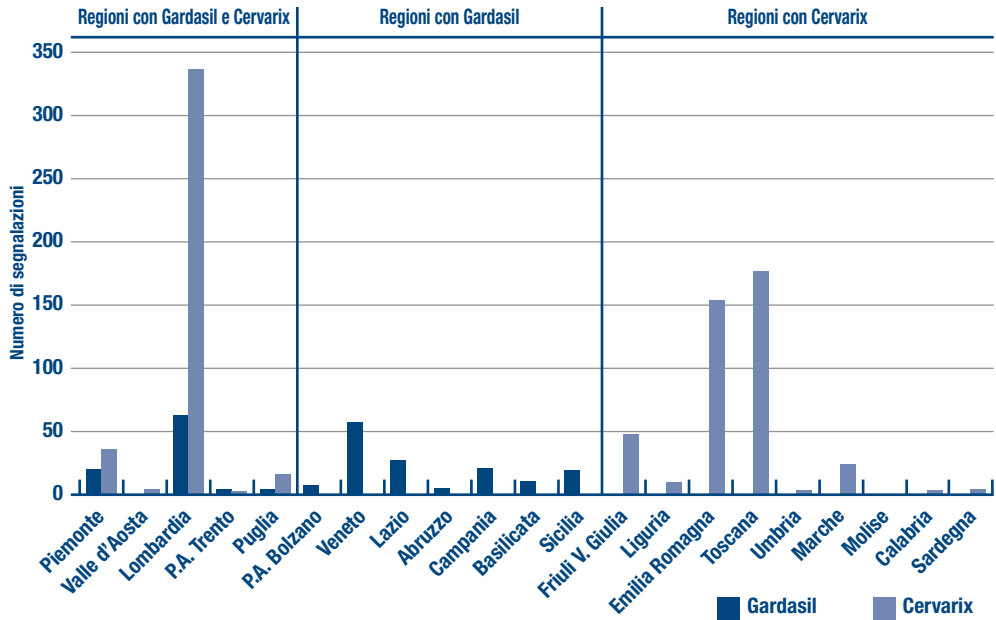


TABELLA 11

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

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

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

TABELLA 12

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

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

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

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

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

TABELLA 13

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

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

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

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



**Segnalazioni di reazioni avverse
dopo vaccinazione antinfluenzale
stagionale e pandemica**

Vaccinazione antinfluenzale stagionale

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

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

TABELLA 14

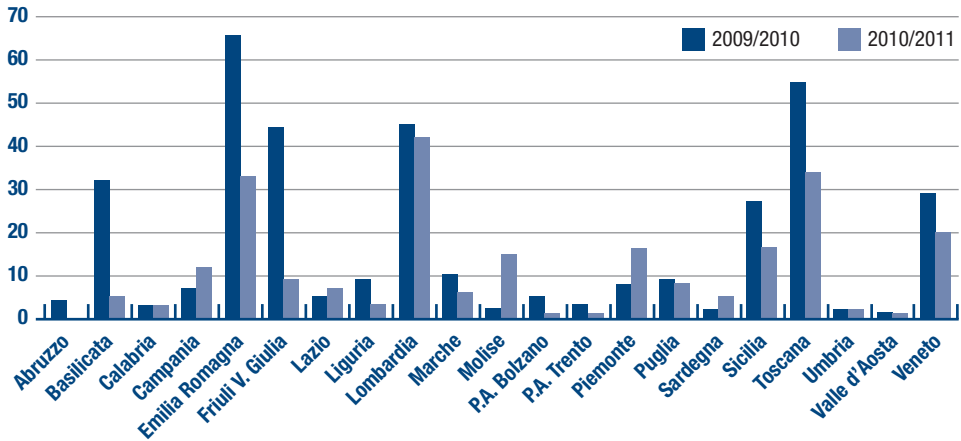
Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali Stagioni 2009/2010-2010/2011

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

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

FIGURA 4

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



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

TABELLA 15

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

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

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

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

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

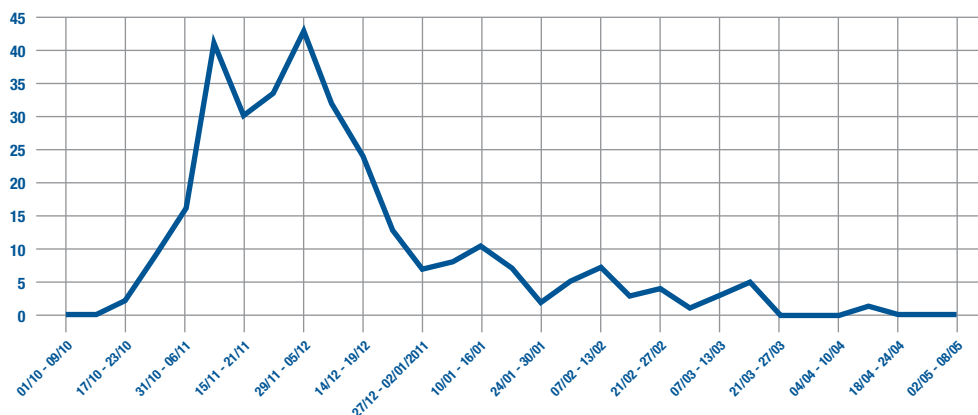
In generale si può dire che il monitoraggio degli eventi avversi a vaccinazione antinfluenzale ha delle criticità aggiuntive rispetto alla sorveglianza post-marketing degli altri vaccini, legate ad alcune peculiarità:

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

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

FIGURA 5

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



Vaccinazione antinfluenzale pandemica

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

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

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

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

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

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

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

TABELLA 16

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

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

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

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

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



Altre vaccinazioni nell'adulto

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

TABELLA 17

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

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

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

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

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



Conclusioni

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

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

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

Appendice

Vaccinazioni dell'età pediatrica: coperture vaccinali

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

Anno 2009

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

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

Anni 2000-2009

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

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

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

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

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

Esempi di analisi dei segnali

Esempio 1: Gardasil – Pancreatite

Associazione

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

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

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

Sintesi dei casi

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

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

Distribuzione per sesso: 0 Maschi e 2 Femmine

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

Nesso di causalità

Possibile: 1 (#2)

Non classificabile: 1 (#1)

Esito reazione

Risolta: 1 (#2)

Sconosciuto: 1 (#1)

Valutazione segnale

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

Esempi di analisi dei segnali (segue)

Esempio 2: IPV – Encefalite

Associazione

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

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

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

Sintesi dei casi

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

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

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

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

Distribuzione per sesso: 0 Maschi e 2 Femmine

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

Nesso di causalità

Improbabile: 1 (# 1)

Non correlato: 1 (# 3)

Esito reazione

Non ancora risolta: 1 (# 3)

Sconosciuto: 1 (# 1)

Valutazione segnale

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

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

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

LEGENDA

DTaP: vaccinazione antidifterico-tetanico-pertossica

Tdap: vaccino difto-tetanico-pertossico acellulare per adulti

IPV: vaccino antipoliomielitico iniettabile - inattivato

HB: vaccino anti epatite B

Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae b

MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia

PCV: vaccino pneumococcico coniugato eptavalente

Men C: vaccino meningococcico C coniugato

NOTE

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

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

Le Vaccinazioni nell'adulto

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

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

Bibliografia

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

Finito di stampare:
Novembre 2011



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA