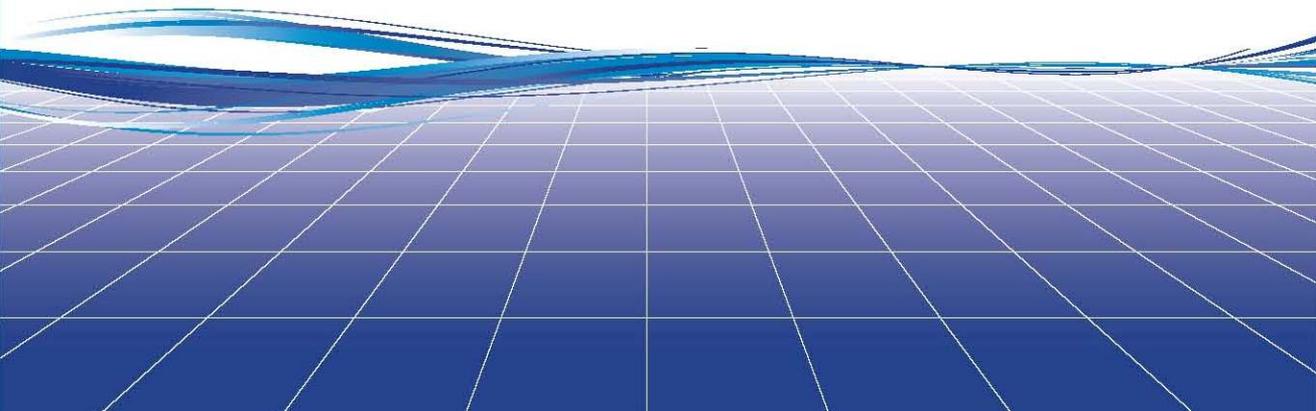




Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing
dei vaccini in Italia
Anno 2012



Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia Anno 2012

A cura di:

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

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

*Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012*

Questo Rapporto riassume le attività condotte in collaborazione con il **Gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini**.

Oltre ad AIFA, fanno parte del Gruppo di lavoro i referenti del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dei Centri Regionali per la FV e delle strutture di prevenzione nominati dalle Regioni di appartenenza. Si riportano di seguito i nominativi dei referenti e degli altri colleghi che hanno contribuito alle attività (affiliazioni complete in appendice 4).

AIFA:

C. Santuccio, P. Felicetti, F. Trotta

Ministero della salute:

M.G. Pompa, S. Iannazzo

Istituto Superiore di Sanità:

F. Menniti-Ippolito, A. Bella; C. Rizzo, S. Spila-Alegiani,
S. Salmaso, S. Declich, R. Raschetti, R. Da Cas

Abruzzo:

A. Orsini (CRFV), L. Albanesi (Prevenzione)

Basilicata:

G. Canitano (CRFV), A. Angione, M.R. Puzo (per il CRFV),
F. Locuratolo (Prevenzione)

Calabria:

M.R. Maione (CRFV), S. Giuffrida (Prevenzione)

Campania:

F. Rossi (CRFV) , E. Parretta (per il CRFV)

Emilia Romagna:

L. Martelli (CRFV), MG. Pascucci (Prevenzione);
D. Carati, E. Sangiorgi, D. Motola, L. Osbello,
G. Roberto (per il CRFV)

Lazio:

N. Mores (Commissione Regionale di Farmacovigilanza),
S. Sgricia (Prevenzione)

Liguria:

C. Merlano (CRFV); G. Icardi (Prevenzione);
R. Rossi, S. Zappettini (per il CRFV),
C. Alicino (per Prevenzione)

Lombardia:

A.L. Rivolta (CRFV), G. Monaco (Prevenzione)

Marche:

L. Patregnani (CRFV)

Molise:

M. Tagliatalata (CRFV), C. Russo (per CRFV)

Piemonte:

L. Ferrara (Prevenzione)

Puglia:

V. Pomo (CRFV)

Sicilia:

A.P. Caputi (CRFV); M Palermo (Prevenzione);
P. Cutroneo (per il CRFV)

Toscana:

M. Parrilli (CRFV), E. Balocchini (Prevenzione);
M. Rossi, M. Moschini, M. Tuccori (per il CRFV),
P. Bonanni, C. Azzari, (per Prevenzione)

Umbria:

G. Bucaneve (CRFV); A. Tosti (Prevenzione)
R.E. Rocchi, I. Abraha(per il CRFV)

Valle D'Aosta:

L. Sudano (Prevenzione)

Veneto:

U. Moretti (CRFV), G. Zanoni (Prevenzione),
R. Opri (per Prevenzione);
A. Conforti, L. Gonella, R. Leone (per il CRFV)

PA Trento:

S. Franchini (Prevenzione)

Grafica & Impaginazione:

I. Comessatti (AIFA - Ufficio Stampa e della Comunicazione)

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

In continuità con i rapporti già pubblicati sinora, i contenuti del terzo rapporto relativo al 2012 sono concentrati sui due capitoli principali relativi all'analisi delle segnalazioni spontanee a seguito di vaccinazione e alle sorveglianze attive. L'analisi delle segnalazioni è stata ulteriormente sviluppata; è stato incluso ad esempio l'approfondimento dei dati pervenuti sulle vaccinazioni antirotavirus. Il capitolo sulle sorveglianze attive fornisce l'aggiornamento su progetti specifici promossi dall'Agenzia: quest'anno sono illustrati in breve i risultati di tre studi conclusi da poco.

Il rapporto si presenta nuovo anche nei contenuti. In particolare la prima parte prende in esame gli eventi significativi avvenuti nel 2012 legati alle vaccinazioni. Due sezioni specifiche (L'effetto paradossale dei controlli: il caso dell'Infanrix Hexa e dei vaccini antinfluenzali; L'altra faccia della medaglia: le malattie) fanno emergere la necessità di maggiore incisività e coordinamento delle Istituzioni su due aspetti molto importanti (sebbene non nuovi) legati alle vaccinazioni: il tema della comunicazione (globalizzata) dei rischi e quello dell'informazione per la promozione delle vaccinazioni. Un capitolo specifico è stato dedicato all'analisi dei segnali. È stata quindi avviata la pubblicazione dei documenti prodotti nella valutazione di alcuni segnali.

Infine il lettore troverà un aggiornamento sulle iniziative dell'Agenzia volte a potenziare la vigilanza in particolare per quanto riguarda la quantificazione dei rischi a seguito di vaccinazione che in ultima analisi possono determinare una maggiore tutela del cittadino.

Giuseppe Pimpinella

(Dirigente Ufficio di Farmacovigilanza)

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia - Anno 2012

Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia. Anno 2012

In questo rapporto viene presentata l'attività di sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta in Italia nel 2012. Nella prima parte sono descritti i principali eventi del 2012 con impatto sui vaccini. Nelle parti seguenti, sono presentati i risultati complessivi e per tipologia di vaccini delle analisi effettuate sulle reazioni avverse osservate dopo somministrazioni di vaccini e segnalate attraverso la rete nazionale di farmacovigilanza. Nella terza parte viene fornito un aggiornamento sulla sorveglianza attiva.

Report on post-marketing surveillance of vaccines in Italy during 2012

This report presents the post-marketing surveillance of vaccines conducted in Italy during 2012. In the first section the main events occurred during the year 2012 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 the third section an update on the active surveillance is provided.

Nota introduttiva alla lettura dei dati

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

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

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

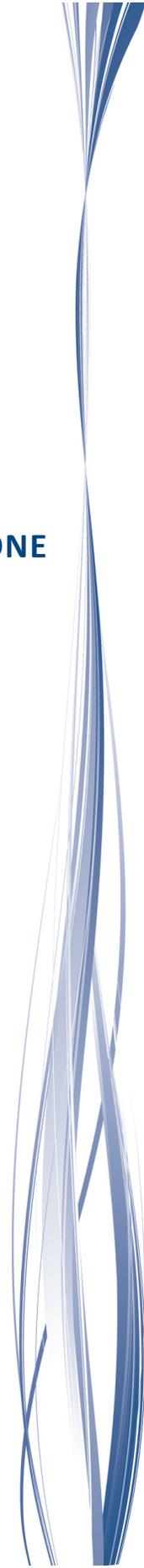
Principali abbreviazioni usate nel testo

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
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
HAV	Hepatitis A Virus
HiB	Haemophilus influenzae tipo b
HSP	Henoch-Schönlein Porpora
HPV	Human Papilloma Virus
ILI	Influenza Like Illness
IPV	Inactivated Polio Vaccine
ISS	Istituto Superiore di Sanità
IRCCS	Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
MPR	Morbillo-Parotite-Rosolia
MPRV	Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella
PRR	Proportional Reporting Rate
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RMP	Risk Management Plan
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
SOC	Systemic Organ Class
WHO	World Health Organization

INTRODUZIONE	7
IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA POSTMARKETING DEI VACCINI IN ITALIA	11
PRINCIPALI EVENTI DEL 2012 CON IMPATTO SULLE VACCINAZIONI	15
- La nuova legislazione di FV	17
- Il nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014	18
- L'effetto paradosso dei controlli: il caso dell'Infanrix Hexa e dei vaccini antinfluenzali	21
- L'altra faccia della medaglia: le malattie	22
- Sviluppo del sistema di vaccinovigilanza (stato dell'arte)	24
SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE: ASPETTI GENERALI	27
- Premessa	29
- I dati del 2012	31
SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE RELATIVE A VACCINAZIONI PEDIATRICHE	39
- Vaccini esavalenti	41
- Vaccini tri- tetra- e pentavalente	42
- Vaccinazione pneumococcica	45
- Vaccinazione meningococcica	47
- Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella	48
- Vaccinazione HPV	50
- Altri vaccini utilizzati nei bambini	53
SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DOPO VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE STAGIONALE	55
ALTRE VACCINAZIONI NELL'ADULTO	61
MONITORAGGIO SEGNALI	65
- Porpora di Henoch-Schönlein e vaccino morbillo-parotite-rosolia	67
- Anemia emolitica e vaccini anti-influenzali	70
- Strabismo e vaccino esavalente	72
SORVEGLIANZA ATTIVA	77
- Sorveglianza della sicurezza di farmaci e vaccini e valutazione della efficacia della vaccinazione antinfluenzale nel prevenire casi gravi nei bambini: risultati di due stagioni influenzali	79
- Svevayoung: studio sulla valutazione degli eventi dopo vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica. Stagione 2012-2013	81
- Studio sulla possibile associazione tra vaccinazione antinfluenzale stagionale ed insorgenza della sindrome di Guillain Barre' (secondo anno)	87
- Progetto interregionale sui vaccini	88
CONCLUSIONI	91
APPENDICE	95
- Appendice 1. Coperture Vaccinali	97
- Appendice 2. Vaccini utilizzati nel 2012	98
- Appendice 3. Calendario Vaccinale	99
- Appendice 4. Affiliazioni	100



INTRODUZIONE





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

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

I dati vengono forniti in modo aggregato indipendentemente dalla valutazione del nesso di causalità. Va ricordato che l'obiettivo principale delle segnalazioni spontanee è quello di generare segnali che dovranno poi essere valutati ed eventualmente approfonditi. Ne consegue, che la descrizione degli eventi segnalati non presuppone automaticamente una relazione causale con il vaccino somministrato.

Il Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia relativa all'anno 2012 presenta delle differenze rispetto ai rapporti precedenti.

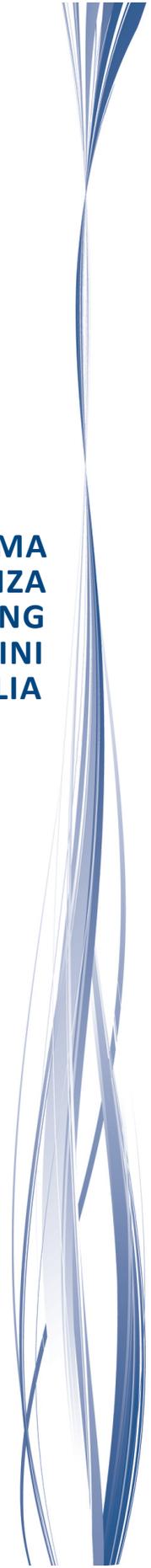
In primo luogo al fine di una maggiore tempestività nel rendere disponibili i dati si è scelto di chiudere il database delle segnalazioni di sospette reazioni avverse insorte nel 2012 ma inserite in rete alla data del 31 marzo 2013 e non a metà luglio come fatto in precedenza.

Inoltre si è ritenuto opportuno ricordare e commentare alcuni eventi del 2012 che in vario modo hanno avuto (o hanno ancora) un impatto sulle vaccinazioni, con l'inclusione di contributi che tengono in considerazione anche i programmi vaccinali e gli effetti della mancanza di vaccinazioni, cioè le malattie.

È stato inserito un capitolo sull'analisi dei segnali valutati nel 2012 con esempi redatti a cura dei componenti del gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini.



**IL SISTEMA
DI SORVEGLIANZA
POST-MARKETING
DEI VACCINI
IN ITALIA**





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

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

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

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

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

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

I vaccini hanno però delle proprie peculiarità che li differenziano dai farmaci: la somministrazione a soggetti sani e il controllo della malattia, prevenuta dal vaccino, rendono meno accettabile l'ipotesi di un rischio associato alla vaccinazione. Ne consegue che l'insorgenza di un problema di sicurezza, e anche la sola ipotesi di insorgenza di un rischio, possono rapidamente vanificare un programma di immunizzazione. Le modalità di sorveglianza includono sia la sorveglianza passiva, che include segnalazioni spontanee, analisi osservati/attesi, analisi dei segnali sia la sorveglianza attiva e quindi gli studi epidemiologici.

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

Nelle sezioni successive, e prima di passare all'analisi dei dati, viene focalizzata l'attenzione su alcuni eventi del 2012 di interesse per la sorveglianza e più in generale per le vaccinazioni.



**PRINCIPALI
EVENTI
DEL 2012
CON IMPATTO
SULLE
VACCINAZIONI**





LA NUOVA LEGISLAZIONE DI FV

Nel 2012 è diventata operativa la nuova normativa in materia di farmacovigilanza, modificata dal Regolamento UE 1235/2010¹ e della Direttiva 2010/84/UE², finalizzata ad aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza. I cambiamenti previsti dalla nuova legislazione riguardano un insieme di regole, per aziende farmaceutiche ed autorità regolatorie, che mirano a rafforzare i sistemi di farmacovigilanza, a razionalizzare le attività tra gli Stati Membri attraverso una ripartizione delle stesse attività con condivisione del lavoro svolto, a incrementare la partecipazione di pazienti e operatori, a migliorare la comunicazione e ad aumentare la trasparenza.

Si tratta di cambiamenti complessi, per i quali è stato adottato il Regolamento di esecuzione UE 520/2012³ e per la cui applicazione sono state definite diverse linee guida sulle norme di Buona Pratica di Farmacovigilanza (Good Pharmacovigilance Practices, GVP⁴); un modulo specifico sui vaccini già sottoposto a consultazione pubblica è comunque disponibile sul sito web dell'EMA (<http://www.ema.europa.eu>) nella versione draft (GVP Considerations for product- and population-specific pharmacovigilance Vaccines for prophylaxis against infectious diseases)⁵.

Tra le novità introdotte è presente una diversa definizione di reazione avversa (*effetto collaterale negativo: la reazione nociva e non voluta a un medicinale*) che include ora anche le reazioni osservate nell'ambito dell'errore terapeutico, dell'abuso, del misuso, dell'uso off label e dell'esposizione professionale.

La nuova legislazione prevede un potenziamento sia dell'analisi e della valutazione dei segnali sia delle attività finalizzate ad approfondire specifici problemi di sicurezza volti alla quantificazione dei rischi. Introduce inoltre la base legale per richiedere l'esecuzione di studi epidemiologici ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali quando è necessario integrare le informazioni disponibili al momento della autorizzazione con informazioni aggiuntive sulla sicurezza e in alcuni casi anche sull'efficacia dei medicinali. L'ambito di interesse è stato ampliato prendendo in considerazione non solo la sicurezza ma anche l'efficacia sul campo (effectiveness) e alcuni degli strumenti finora utilizzati, ad esempio i Rapporti Periodici di Sicurezza dei medicinali sono adesso collegati alla gestione del rischio e sono strutturati in modo da consentire una più ampia e costante valutazione del rapporto beneficio rischio del medicinale e non solo della sicurezza.

È prevista per tutti i nuovi medicinali e per quelli già autorizzati in occasione di rinnovo o variazione, la presentazione di un Piano di gestione dei rischi (Risk Management Plan - RMP) modificato nella struttura e nei contenuti. Tra gli elementi previsti nel RMP il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale dovrà includere *“una documentazione delle misure di prevenzione o minimizzazione dei rischi associati al medicinale, con una valutazione dell'efficacia di tali interventi e una documentazione degli obblighi post-autorizzazione imposti come condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio”*.³

Senza entrare nel dettaglio di formato e contenuto del Piano di gestione dei rischi, per i vaccini il RMP dovrà considerare i rischi potenziali, i rischi identificati e le missing information

come ad esempio il calo dell'immunità e la necessità di richiami, i rischi evidenziati da precedenti esperienze con vaccini simili, i potenziali rischi da co-somministrazione, le potenziali interazioni con farmaci (es. antipiretici), le malattie simili a quelle causate dall'agente naturale, gli AESI (Adverse events of Special Interest), le reazioni lotto correlate, etc. Il RMP dovrà anche prevedere anche la gestione dei fallimenti vaccinali e, a seconda del vaccino specifico, anche l'identificazione dello strains replacement, la trasmissibilità ai contatti, la reversione della virulenza.

I sistemi di farmacovigilanza, sia delle aziende che delle autorità, devono operare in qualità con procedure standardizzate; per i medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini) deve essere garantito che, attraverso i metodi per la raccolta delle informazioni e, se necessario, attraverso il monitoraggio e l'aggiornamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse, siano adottate tutte le misure adeguate per individuare chiaramente qualsiasi medicinale di origine biologica oggetto di reazione avversa tenendo conto del nome commerciale e del numero di lotto.

La nuova legislazione in farmacovigilanza prevede anche un ruolo più attivo da parte dei cittadini. A tal fine le autorità regolatorie devono facilitare la segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa da parte dei cittadini e devono garantire loro una maggiore trasparenza delle informazioni di sicurezza.

La sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia, come in molti altri paesi, è incardinata nel sistema di farmacovigilanza pertanto risente dell'impatto delle nuove norme. Anche per la sorveglianza dei vaccini deve essere garantito l'espletamento delle attività in qualità e secondo le modalità standardizzate previste dalle disposizioni normative e dalla Linea guida sulle buone pratiche di Farmacovigilanza.⁴

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. REGOLAMENTO (UE) N. 1235/2010 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza-0>
2. DIRETTIVA 2010/84/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza-0>
3. REGOLAMENTO DI ESECUZIONE (UE) N. 520/2012 DELLA COMMISSIONE del 19 giugno 2012 relativo allo svolgimento delle attività di farmacovigilanza previste dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio e dalla direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza-0>
4. Good Pharmacovigilance Practices <http://www.ema.europa.eu>
5. GVP Considerations for product- and population-specific pharmacovigilance Vaccines for prophylaxis against infectious diseases
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf

IL NUOVO PIANO NAZIONALE PREVENZIONE VACCINALE 2012-2014

Il 22 febbraio 2012 è stato approvato, con Intesa in Conferenza Stato-Regioni¹, il nuovo piano nazionale sulle strategie vaccinali. Nell'attuale panorama politico e di federalismo sanitario, l'emanazione di raccomandazioni nazionali fortemente condivise sul piano tecnico e politico con le Regioni e Province Autonome, nel rispetto della loro legittima autonomia, rappresenta una garanzia di equità di

accesso a prestazioni di uguale qualità su tutto il territorio nazionale e per tutti i cittadini.

Il rispetto dell'art. 32 della nostra Costituzione, che definisce la salute come diritto del singolo ed interesse della collettività, viene, in tal maniera, riaffermato in un documento di indirizzo riguardante interventi di sanità pubblica con una doppia valenza, di tutela della singola persona e della popolazione, e supportato da solide evidenze scientifiche. Inoltre, la necessità di strategie vaccinali omogenee e comuni viene avvertita anche perché soltanto così è possibile evitare il rischio che l'ecologia microbica si differenzi tra le diverse aree geografiche del Paese, tanto da ridurre l'impatto di contrasto che le vaccinazioni vorrebbero ottenere.

Il primo elemento di innovazione è rappresentato dal nome, Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV 2012-2014)²: viene introdotto, già nella sua denominazione, il termine "prevenzione", enfatizzando, così, tutte le attività che è necessario realizzare per la prevenzione delle malattie infettive per le quali si dispone di vaccini efficaci e sicuri, dalla sorveglianza delle malattie stesse alla qualità e sicurezza dell'atto vaccinale.

Inoltre, il PNPV 2012-2014, tenendo conto delle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, definisce anche il processo decisionale e i criteri, *evidence based*, per l'introduzione di nuovi vaccini nel calendario nazionale, prendendo in considerazione, oltre agli aspetti di efficacia, sicurezza e sostenibilità economica del vaccino, per valutare se esso rappresenti una priorità di Sanità Pubblica, anche le problematiche di politica vaccinale e le questioni di carattere programmatico, e, quindi, anche di sostenibilità della vaccinazione da parte del sistema. L'approccio adottato è, sostanzialmente, quello dell'*Health Technology Assessment*.

Il PNPV, oltre l'**obiettivo generale** dell'armonizzazione delle strategie vaccinali in atto nel nostro Paese, al fine di garantire equità nella prevenzione delle malattie suscettibili di vaccinazione, superando i ritardi e le insufficienze presenti e assicurando parità di accesso alle prestazioni vaccinali da parte di tutti i cittadini, individua una serie di **obiettivi specifici** concreti, contestualizzati alla realtà del nostro Paese, coerenti anche con le esperienze e gli impegni presi a livello internazionale:

1. mantenere e sviluppare le attività di sorveglianza epidemiologica delle malattie suscettibili di vaccinazione al fine di determinare le dimensioni dei problemi prevenibili e valutare l'impatto degli interventi in corso;
2. potenziare la sorveglianza delle malattie suscettibili di vaccinazione collegando i flussi informativi con le anagrafi vaccinali e integrando la sorveglianza epidemiologica con le segnalazioni provenienti dai laboratori diagnostici;
3. garantire l'offerta attiva e gratuita nei gruppi a rischio delle vaccinazioni prioritarie e sviluppare iniziative per promuovere le vaccinazioni agli operatori sanitari e ai gruppi difficili da raggiungere;
4. ottenere la completa informatizzazione delle anagrafi vaccinali e verificare lo stato vaccinale del bambino in tutte le occasioni di contatto con le strutture sanitarie regionali;
5. raggiungere standard adeguati di sicurezza e qualità nel processo vaccinale;

6. garantire la disponibilità, presso i servizi vaccinali delle ASL, degli altri vaccini (da somministrare in co-payment) per le indicazioni d'uso e al costo che saranno definiti ed emanati con apposito provvedimento regionale;
7. progettare e realizzare azioni per potenziare l'informazione e la comunicazione al fine di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari e per diffondere la cultura della prevenzione vaccinale come scelta consapevole e responsabile dei cittadini;
8. garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni prioritarie per la popolazione generale, al fine del raggiungimento e del mantenimento dei livelli di copertura stabiliti, necessari a prevenire la diffusione delle specifiche malattie infettive.

IL NUOVO CALENDARIO DELLE VACCINAZIONI (APPENDICE 3) PREVEDE L'OFFERTA ATTIVA E GRATUITA:

- delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate nell'infanzia e successivi richiami;
- della vaccinazione anti-HPV per le ragazze nel corso del dodicesimo anno di vita, peraltro già introdotta, in Italia, con l'Intesa del 20 dicembre 2007 concernente "Strategia per l'offerta attiva del vaccino contro l'infezione da HPV in Italia";
- delle vaccinazioni antipneumococcica ed antimeningococcica C per tutti i nuovi nati;
- delle vaccinazioni MPR, antimeningococcica C ed antivaricella negli adolescenti suscettibili;
- della vaccinazione antivaricella per tutti i nuovi nati in 8 Regioni e, a partire dal 2015, in tutto il Paese;
- della vaccinazione antinfluenzale negli ultrasessantacinquenni.

Nel documento sono, inoltre, declinate, in capitoli specifici, le vaccinazioni indicate per i soggetti ad alto rischio e le vaccinazioni per gli operatori sanitari, mentre ulteriori documenti di carattere tecnico, a completamento del presente Piano, verranno emanati successivamente dal Ministero della Salute, d'intesa con le Regioni e le PP.AA.

Sebbene gli obiettivi declinati nel Piano abbiano tutti uguale dignità, è possibile individuare alcune priorità la cui urgenza è legata ad aree di criticità rilevate in Italia - confermate anche dall'esperienza di altri Paesi - o ad impegni assunti a livello internazionale. In particolare, è necessario: implementare le strategie previste dal nuovo Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia 2010-2015, per raggiungere l'obiettivo di eliminazione; impegnarsi per il miglioramento delle coperture vaccinali anti-HPV, il cui obiettivo, alla luce dei risultati raggiunti non molto esaltanti, è stato rimodulato nel PNPV; individuare le strategie più efficaci per garantire la migliore protezione vaccinale dei soggetti a rischio, sulla base di specifiche indicazioni; migliorare la cultura vaccinale degli operatori sanitari, non solo per una più corretta ed efficace azione preventiva tra i loro assistiti, ma anche in quanto essi stessi target prioritario di interventi vaccinali mirati. Non si deve, infatti, dimenticare che l'operatore sanitario, proprio per il tipo di lavoro che svolge, è a maggior rischio di essere contagiato dai pazienti e, a sua volta, può essere fonte di contagio, per cui la vaccinazione ha non solo valore quale strumento di protezione individuale, ma si traduce, concretamente, in un atto di solidarietà.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Intesa 22 febbraio 2012 www.salute.gov.it
2. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV 2012-2014) www.salute.gov.it

L'EFFETTO PARADOSSO DEI CONTROLLI SUI VACCINI: IL CASO DELL'INFANRIX HEXA E DEI VACCINI ANTINFLUENZALI

Nel 2012 due eventi, indipendenti tra loro, si sono verificati quasi contemporaneamente mettendo in evidenza una realtà del tutto singolare relativa ai vaccini. Il primo evento riguarda il ritiro cautelativo¹, effettuato in alcuni Stati, di lotti di alcuni vaccini, tra cui l'esavalente Infanrix Hexa, a seguito del riscontro di non conformità rilevata durante il monitoraggio ambientale nell'officina di produzione. Nessuna contaminazione era stata trovata nelle confezioni dei prodotti stessi. I lotti coinvolti non erano stati distribuiti in Italia e pertanto non fu necessario procedere ad alcun ritiro a livello nazionale. Questa circostanza di non ritiro in Italia, diede l'avvio ad una discussione polemica che ha provocato diffidenza e sospetti verso le autorità in primo luogo, verso il vaccino esavalente e più in generale verso la sicurezza delle vaccinazioni. Tale situazione ha generato numerose richieste di chiarimento (incluse interrogazioni parlamentari)² volte a motivare il mancato ritiro dei lotti in Italia. Tali chiarimenti sono quindi stati resi pubblici sul sito web dell'AIFA e lentamente la situazione si è tranquillizzata. Tuttavia è rimasta nel web una traccia della discussione che ancora oggi, a distanza di molto tempo, continua a generare diffidenza poiché rilevata da neo-genitori che si informano sul web prima di vaccinare il proprio figlio e poi richiedono ulteriori informazioni al Ministero della Salute ed all'AIFA

Il secondo evento riguarda invece il divieto di utilizzo, disposto in via precauzionale dei vaccini antinfluenzali prodotti dall'Azienda Novartis Vaccines and Diagnostics srl., dovuto al riscontro di un fenomeno di aggregazione proteica osservato nella produzione di tali vaccini³. In questo caso il provvedimento precauzionale era dovuto alla necessità di approfondire il fenomeno, peraltro osservato in lotti non distribuiti sul mercato, e valutare le eventuali conseguenze. In questo caso la coincidenza temporale tra l'azione cautelativa e l'inizio della campagna vaccinale ha contribuito a creare un primo disorientamento e, anche in questo caso, si sono avvertiti diffidenza e sospetto sulla vaccinazione antinfluenzale e, in generale, sulle vaccinazioni. In questo caso sono stati forniti alla popolazione e agli operatori diversi aggiornamenti^{4,5} anche dal Ministero della Salute,⁶ l'esito negativo delle analisi effettuate ha permesso in tempi rapidi di rimuovere il divieto di utilizzo e di continuare la campagna vaccinale anche con i vaccini Novartis.⁷ Di seguito si forniscono alcune riflessioni sui due eventi:

- 1) Due azioni opposte, il divieto di utilizzo (nel caso dei vaccini influenzali) e il mancato ritiro di lotti in Italia (nel caso dell'Infanrix Hexa) hanno avuto lo stesso effetto generando sospetto e diffidenza verso le vaccinazioni.
- 2) In qualsiasi campo si operi, in presenza di un potenziale problema emergente, viene attivato un sistema di verifica che attraverso specifici controlli permette di confermare e caratterizzare la problematica al fine di rimuovere o minimizzare ogni possibile rischio correlato. Nel caso dei vaccini i controlli di qualità o sicurezza possono determinare un effetto paradossale, poiché invece di essere considerati come una forma di tutela per chi riceve la vaccinazione generano sospetti sui singoli prodotti e più in generale su tutti i vaccini.
- 3) I due eventi e in particolare come essi sono stati accolti dall'opinione pubblica, confermano la necessità di investire maggiormente nella trasparenza delle informazioni

e nella comunicazione sia al cittadino che agli operatori.. Bisognerà trovare strategie di comunicazione adeguate che coinvolgano non solo le istituzioni, ma anche gli operatori sanitari primo punto di riferimento dei cittadini.

- 4) Questi due eventi e in particolare il ricorso diretto dei cittadini alle autorità per avere chiarimenti confermano una modifica sostanziale del rapporto medico paziente, con quest'ultimo che chiede maggiore trasparenza e condivisione delle scelte che riguardano la sua salute. Il rapporto fiduciario medico-paziente appare indebolito per effetto di diversi fattori:
- L'uso massivo di internet con accesso a informazioni contraddittorie da fonti diverse che un utente esperto non è in grado di selezionare;
 - Una tendenza a non comunicare o a comunicare parzialmente e senza la dovuta chiarezza non solo i vantaggi ma anche i possibili eventi avversi dei vaccini;
 - Una formazione degli operatori da rivedere in relazione alle vaccinazioni disponibili e agli effetti della globalizzazione; infatti, per effetto dello sviluppo tecnologico ed informatico e della rapida diffusione delle informazioni, le conoscenze in questo caso su vaccini, vaccinazioni ed eventuali eventi avversi sono sempre più interconnesse a prescindere dall'area geografica in cui sono state generate. Ad un vaccinatore possono essere richieste spiegazioni per un evento avverso osservato, in qualsiasi parte del mondo, dopo somministrazione di un vaccino utilizzabile in Italia;
 - Una minore disponibilità di tempo da dedicare al dialogo col paziente;
 - Credere di meno nelle vaccinazioni da parte degli stessi operatori sanitari a seguito della progressiva riduzione delle malattie che non rappresentano più una minaccia "reale", quando invece esiste un'altra faccia della medaglia.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Ritiro cautelativo di alcuni lotti di Infanrix in alcuni Stati membri: situazione in Italia (16/10/2012)
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/ritiro-cautelativo-di-alcuni-lotti-di-infanrix-alcuni-stati-membri-situazione-italia-16102012>
2. Atti della camera:
3. Divieto di utilizzo Vaccini influenzali della ditta Novartis Vaccines and Diagnostics
[http://www.agenziafarmaco.gov.it/attualita/tutte?page=10&filter\[value\]\[year\]=2012](http://www.agenziafarmaco.gov.it/attualita/tutte?page=10&filter[value][year]=2012) (25/10/2012)
4. Aggiornamento Vaccini Antinfluenzali
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aggiornamento-vaccini-antinfluenzali-0> (31/10/2012)
5. Nota Informativa Importante dell'Agenzia italiana del farmaco. Vaccini antinfluenzali
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nota_informativa_aifa_su_vaccini_novartis_0.pdf (09/11/2012)
6. Comunicati stampa del Ministero della Salute (209-211, 216-220, 222, 224, 225, 238)
http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&anno=2012&comunicati.page=2
7. Vaccini antinfluenzali: a seguito esito indagini rimosso divieto di utilizzo
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/vaccini-antinfluenzali-seguito-esito-indagini-rimosso-divieto-di-utilizzo-0> (09/11/2012)

L'ALTRA FACCIATA DELLA MEDAGLIA: LE MALATTIE

Con i due esempi citati nella sezione precedente abbiamo visto come basti poco per generare timori infondati quando si parla di vaccini; in particolare in queste situazioni può capitare che allarmismi e disinformazione portino a focalizzare l'attenzione su questioni

specifiche facendo trascurare l'altra faccia della medaglia, cioè le malattie. Le malattie infettive prevenibili da vaccino esistono ancora oggi, anche se proprio grazie alle vaccinazioni, sono molto meno frequenti. Per questo motivo, vengono sorvegliate costantemente, al livello nazionale e internazionale, per consentire l'individuazione in una qualsiasi area geografica, di casi sporadici o di epidemie che possono rapidamente diffondersi, in un'epoca di globalizzazione con spostamenti delle persone rapidi e frequenti. L'ECDC ha recentemente pubblicato l'Annual epidemiological report 2012,¹ nel quale sono riportati i dati epidemiologici delle malattie prevenibili da vaccino nei vari paesi europei (inclusi Islanda, Liechtenstein e Norvegia) aggiornati al 2010. Per l'Italia sono descritti 69 casi notificati di malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* su un totale di 1.971 casi in Europa. Si tratta di forme invasive di malattia da *Haemophilus influenzae* appartenenti a sierotipi diversi dal b e non capsulati, non contenuti all'interno dei vaccini coniugati disponibili. Nel rapporto ECDC vengono inoltre riportati 150 casi confermati di malattie invasive da meningococco in Italia, contro i 3822 segnalati in Europa, mentre per quanto riguarda le malattie invasive da pneumococco i casi confermati sono stati più numerosi rispetto alle malattie da *Haemophilus Influenzae* e meningococco (854 in Italia e 21.566 in Europa). Per lo streptococco pneumoniae va tenuta presente la possibilità di insorgenza di fenomeni di antibiotico resistenza e di sostituzione dei ceppi circolanti con comparsa e circolazione di nuovi sierotipi non inclusi nei vaccini attualmente disponibili, pertanto oltre alle vaccinazioni è necessario il monitoraggio della circolazione dei sierotipi circolanti e responsabili di malattie invasive. Per un aggiornamento sui sierotipi circolanti in Italia nel 2012 si rimanda al rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)² pubblicato sul sito web dell'Istituto. I dati nazionali relativi al morbillo e aggiornati al 2011 sono stati riportati in un lavoro pubblicato di recente su Eurosurveillance³: tra il 1 ottobre 2010 ed il 31 dicembre 2011 ci sono stati in Italia 5568 casi di morbillo verificatisi nel 95,8% in soggetti non vaccinati o parzialmente vaccinati. Nel 20,3% dei casi sono state riportate complicazioni tra cui 135 polmoniti, 7 encefaliti, un caso di sindrome di Guillain Barré, e un decesso in un paziente immunodepresso.

Per quanto riguarda le epatiti virali, il monitoraggio epidemiologico è effettuato in Italia attraverso la notifica di malattia infettiva (D.L. 15/12/1990), mentre per quanto riguarda l'individuazione dei principali fattori di rischio associati alla trasmissione dell'epatite virale in Italia, dal 1984 è attivo anche il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) coordinato dal reparto Epidemiologia clinica e linee guida dell'ISS. Negli ultimi anni e fino al 2011 il trend di incidenza annuale di tutte le forme acute di epatite virale è stato stabilmente basso.⁴ Da gennaio 2013 è stato tuttavia riscontrato un aumento di incidenza dei casi di epatite A in Italia che ha portato a rafforzare la sorveglianza della malattia (circolare del Ministero della Salute del 23 maggio 2013).⁵

In sintesi la generale riduzione dell'incidenza delle malattie prevenibili da vaccino, ha favorito, in alcuni settori della popolazione, la tendenza a mettere in discussione la necessità stessa dei vaccini. Tuttavia, le malattie prevenibili da vaccino esistono e possono causare anche gravi complicanze. La perdita della memoria storica dei rischi causati dalle malattie infettive ha determinato nel contesto sociale un considerevole aumento della percezione dei rischi vaccinali, ma non va dimenticato che le malattie prevenibili da vaccino, ancora oggi, rappresentano un rischio, per il singolo e per la comunità, con la possibile insorgenza di epidemie e non consentono di abbassare il livello di attenzione sulla loro prevenzione e

sul loro monitoraggio.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Annual epidemiological report 2012
<http://www.ecdc.europa.eu>
2. I dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 10 aprile 2013
http://www.simi.iss.it/files/Report_MBI.pdf
3. Filia A, Bella A, Rota MC, Tavilla A, Magurano F, Baggieri M, Nicoletti L, Iannazzo S, Pompa MG, Declich S. Analysis of national measles surveillance data in Italy from October 2010 to December 2011 and priorities for reaching the 2015 measles elimination goal. Euro Surveill. 2013;18(20):pii=20480. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20480>
4. Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta
<http://www.iss.it/seieva/index.php?lang=1&anno=2013&tipo=4>
5. Circolare del Ministero della Salute del 23 maggio 2013 Individuazione di casi di EPATITE A in Italia
<http://www.salute.gov.it>

SVILUPPO DEL SISTEMA DI VACCINOVIGILANZA (STATO DELL'ARTE)

La vaccinovigilanza secondo la definizione CIOMS, è costituita dalla scienza e dalle attività relative all'identificazione, valutazione, comprensione e comunicazione degli eventi avversi a seguito di immunizzazione, o di qualsiasi altra tematica vaccino o immunizzazione correlata e alla prevenzione degli effetti indesiderati del vaccino o dell'immunizzazione.¹ La vaccinovigilanza comprende quindi un ambito di interesse che va al di là della semplice sorveglianza degli eventi avversi e che deve necessariamente prevedere l'integrazione di informazioni provenienti da fonti diverse con il contributo attivo di differenti stakeholders.

Nella figura 1 vengono presentati i principali esempi di interconnessione: in primo luogo le reazioni avverse comunque segnalate devono essere rapportate a un denominatore e al tal fine sono necessari i dati di esposizione alla vaccinazione. Tali dati sono però non facilmente recuperabili in tempi rapidi dalle attuali anagrafi vaccinali. I dati di esposizione a loro volta possono essere utilizzabili per costruire le coperture vaccinali che permettono di monitorare i programmi vaccinali pianificati e di contribuire alla sorveglianza delle malattie infettive.

FIGURA 1



I fallimenti vaccinali sono un altro punto di interconnessione tra dati di sicurezza (segnalazioni di sospette reazioni avverse) e sorveglianza delle malattie infettive (che include anche la sor-

veglianza di laboratorio). Per alcuni vaccini, infatti, la comparsa o una maggiore frequenza della malattia che si vuole prevenire potrebbe essere legata ad una sostituzione dei ceppi circolanti selezionatisi dopo l'introduzione del vaccino. E' necessaria una interconnessione con i dati di ospedalizzazione; per effettuare un'analisi osservati/attesi in presenza di eventi avversi a seguito di immunizzazione per verificare se tali eventi si verificano con una frequenza maggiore dell'atteso. Ovviamente è necessario conoscere l'atteso e quindi il background di incidenza per alcune tipologie di eventi. La sicurezza dei vaccini deve essere valutata anche in relazione alla popolazione ricevente per età, sesso, condizioni fisiologiche (gravidanza) o patologiche, ne consegue che è importante disporre di informazioni demografiche ed avere elementi conoscitivi sui gruppi a rischio.

Nel 2012 si è proceduto a risolvere la connessione più urgente ovvero quella relativa a segnalazioni spontanee e il numero dei soggetti esposti ai vaccini. Si è cercato quindi di porre le basi per lo sviluppo di una sorveglianza integrata proponendo la creazione di una infrastruttura permanente. Tale infrastruttura si baserebbe su tre elementi essenziali:

1. creazione di un comitato consultivo ristretto per valutare l'impatto sui programmi in atto delle problematiche di sicurezza dei vaccini;
2. la formalizzazione di un comitato operativo di fatto rappresentato dal gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali dei vaccini già esistente;
3. la creazione di un *Repository* centrale in cui far affluire le informazioni necessarie alle attività di vaccinovigilanza.

Il comitato operativo, oltre all'analisi dei segnali dei vaccini, parteciperebbe a eventuali altre iniziative nazionali/internazionali in materia di vaccinovigilanza su richiesta dell'Agenzia; allo sviluppo della piena funzionalità del *Repository* e alle relative analisi e contribuirebbe con l'Agenzia alla stesura di un programma formativo sul monitoraggio di sicurezza dei vaccini destinato agli operatori sanitari maggiormente coinvolti nelle vaccinazioni.

In merito al *Repository*, AIFA ha proposto di implementare un sistema telematico per la raccolta e la disponibilità anche a livello centrale dei dati relativi alle singole somministrazioni di dosi vaccinali, rendendo operativo un processo di estrazione e trasmissione periodica verso AIFA dai sistemi informativi regionali (ove presenti) dei dati di somministrazione di vaccini. In mancanza di sistemi informativi locali, l'Agenzia metterebbe a disposizione un sistema web specifico. Una copia dei dati così raccolti, pur restando di proprietà delle Amministrazioni Locali, potrebbe essere consultabile in un *Repository* centralizzato allo scopo di:

1. costituire una base di dati per le valutazioni di FV a livello nazionale;
2. poter disporre di dati di co-somministrazione e di schedule vaccinali utilizzate per tipologia di vaccinati;
3. fornire all'Amministrazione Locale possibilità di elaborazioni statistiche consentire la raccolta delle informazioni in modo uniforme su tutto il territorio nazionale;

4. fornire un denominatore per le segnalazioni di sospette reazioni avverse;
5. disporre a livello centrale delle informazioni necessarie (es. numero di lotto, numero di dose etc) nel più breve tempo possibile nel caso debbano essere avviate indagini specifiche;
6. ottenere dati tempestivi della numerosità di vaccinazioni effettuate per tipo di vaccino, dose, anno di nascita e data di vaccinazione così da poter stimare in modo attendibile le coperture vaccinali.

Il sistema telematico dovrebbe essere strutturato per evitare impatti organizzativi di rilievo per le Amministrazioni coinvolte e per offrire una soluzione tecnologica ove non siano presenti sistemi informatizzati.

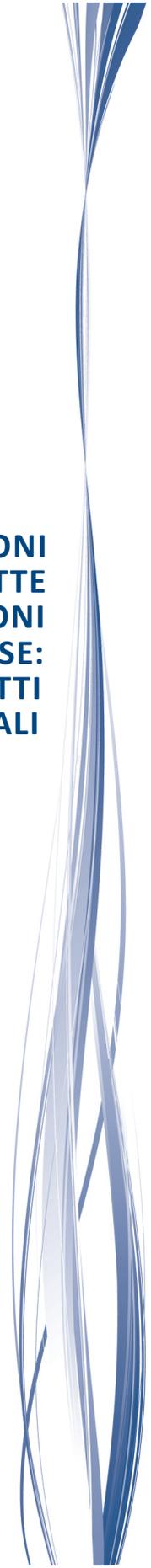
Inoltre, la soluzione tecnologica dovrebbe essere progettata per minimizzare le esigenze di connettività necessarie al trasferimento dei dati fra le Amministrazioni.

In estrema sintesi, il sistema dovrebbe essere modulato in funzione della realtà tecnologica dell'Amministrazione, tipicamente delle singole ASL, e della completezza delle informazioni da raccogliere. La proposta contemplava, l'avvio di un progetto pilota con Regioni a diverso livello di informatizzazione e, a seconda dei risultati, passare alle fasi successive di sviluppo; il progetto pilota a sua volta sarebbe stato elaborato sulla base dei risultati di una ricognizione preliminare del livello di informatizzazione regionale e della disponibilità delle informazioni a livello regionale o di singola ASL previste in un data set elaborato in linea con quanto proposto in precedenza anche nel Progetto Mattoni del Ministero della Salute. Considerata la numerosità degli attori coinvolti da questa proposta, nel 2012 si sono svolti diversi incontri preliminari a livello centrale, è stato definito il data set e la proposta del progetto è stata presentata sia al gruppo di lavoro sull'analisi dei segnali e poi al coordinamento inter regionale della prevenzione. La presenza di anagrafi vaccinali è prevista anche dal piano nazionale vaccini e diverse strutture si sono organizzate o hanno avviato le procedure necessarie per l'informatizzazione. Pertanto la proposta di un *Repository* centrale in un periodo di risorse limitate deve in qualche modo conciliarsi con la realtà esistente e con investimenti già fatti da diverse amministrazioni. Verosimilmente si dovrà procedere step by step raggiungendo preliminarmente un consenso sulla proposta e definendo una base legale vincolante a cui far seguire le modalità di attuazione dei disposti normativi. Pur considerando le diverse criticità da affrontare e ritenendo tutta la proposta attuabile nel corso dei prossimi anni si considera importante aver iniziato il percorso per sviluppare il sistema di vaccinovigilanza nazionale. Nel tempo, una volta creata l'infrastruttura permanente sarà possibile ipotizzare altri sviluppi e valutare sistemi analoghi a quelli presenti in altri paesi come ad esempio il Vaccine Safety Datalink degli USA² che permette una rapida valutazione della sicurezza dei vaccini quando emergono problemi specifici.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance <http://www.cioms.ch/>
2. Active surveillance for adverse events: the experience of the Vaccine Safety Datalink project. Yih WK, Kulldorff M, Fireman BH, Shui IM, Lewis EM, Klein NP, Baggs J, Weintraub ES, Belongia EA, Naleway A, Gee J, Platt R, Lieu TA. *Pediatrics*. 2011 May;127 Suppl 1:S54-64.

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





PREMESSA

Il Decreto Legislativo 219/2006¹ prevede che per i vaccini vengano segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, inoltre la nuova legislazione di FV, già citata in precedenza, prevede che siano raccolte e trasmesse ad Eudravigilance tutte le reazioni avverse siano esse gravi o non gravi con una tempistica differente. In Italia le segnalazioni di sospette reazioni avverse sono raccolte attraverso la RNF ed inserite nel database dal responsabile locale di farmacovigilanza (di ASL, AO, IRCCS) dopo codifica delle informazioni attraverso l'utilizzo del MedDRA² (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ad ogni inserimento un messaggio automatico informa la Regione, il CRFV e l'azienda titolare del prodotto riportato come sospetto nella scheda dell'avvenuto inserimento. I casi inseriti nella RNF vengono trasferiti nel database europeo Eudravigilance e mensilmente tutte le segnalazioni sono inviate al database del WHO Uppsala Monitoring Centre. I CRFV effettuano il controllo di qualità delle informazioni contenute nella scheda e valutano il nesso di causalità. L'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA effettua la valutazione delle segnalazioni inserite estendendo, nei casi necessari, le indagini alle aziende titolari ed agli Stati Membri e formulando, se necessario, delle proposte regolatorie per i Comitati consultivi nazionali ed internazionali.

Le segnalazioni spontanee vengono valutate sia singolarmente che in forma aggregata; la valutazione sul singolo caso è effettuata:

a) **in relazione alla gravità**, secondo le definizioni previste dalla normativa, 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

Ci sono altre circostanze in cui una reazione può essere considerata grave in farmacovigilanza ad esempio quando la reazione si riferisce ad un evento clinicamente rilevante a prescindere da come è stata segnalata, la lista degli eventi considerati clinicamente rilevanti è pubblicata nel sito web dell'EMA (lista IME Important Medically Event)³, oppure quando è riportata la mancanza di efficacia per alcune tipologie di prodotti tra cui i vaccini.⁴ Va tenuto presente che le sospette reazioni avverse gravi devono essere segnalate (ed anche trasmesse ad EV) in tempi molto più stretti rispetto alle non gravi (15 giorni vs 90 giorni).

L'accesso al Pronto Soccorso indica di norma una reazione che ha avuto una sua rilevanza clinica ed è per questo che va generalmente considerata alla pari della ospedalizzazione e quindi come criterio di gravità per la reazione. In generale, l'accesso al Pronto Soccorso

non va considerato come ospedalizzazione se sono presenti tutti i seguenti criteri:

- mancato ricovero o proposta di ricovero;
 - nessun trattamento farmacologico i.m. o e.v. in PS;
 - permanenza del paziente in PS per un periodo inferiore alle 4 ore per necessità di trattamento e/o osservazione e non per tempi di attesa.
- b) **in relazione al fatto che l'evento avverso sia atteso o non atteso** per lo specifico prodotto prendendo come riferimento il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto;
- c) **in relazione al nesso di causalità tra vaccino ed evento**. Tale valutazione presuppone la disponibilità di informazioni complete e qualitativamente valide. Per questo motivo, ma anche per seguire l'evoluzione e per conoscere l'esito della reazione, è prevista l'acquisizione del follow-up dei casi gravi.

L'ipotesi di una relazione causale fra vaccino e reazione avversa prevede che venga fatta una valutazione, il "causality assessment", su ogni singolo caso da parte di un operatore sanitario competente in materia di farmacovigilanza. In Italia la valutazione del nesso di causalità viene fatta generalmente dai CRFV utilizzando il metodo per il causality assessment del WHO,⁵ algoritmo che è stato rivisto a marzo 2013⁶ Tuttavia, nessun algoritmo è in grado di determinare con sicurezza la causalità; tra i limiti della valutazione del causality assessment va considerata l'impossibilità di trasformare l'incertezza in certezza.⁷

Ai fini della valutazione del nesso di causalità l'algoritmo utilizzato considera i seguenti criteri principali:

- 1) il rapporto temporale tra somministrazione del vaccino e insorgenza della reazione;
- 2) la consistenza e la forza della reazione (notorietà, caratteristiche e la frequenza della reazione);
- 3) plausibilità biologica.

Dopo aver effettuato la valutazione delle informazioni in base ai criteri definiti dall'algoritmo, una reazione può essere classificata in una delle sei categorie seguenti:

- **CERTA**: un evento che insorge con una plausibile sequenza temporale dalla somministrazione del vaccino e che non può essere spiegato da malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche.
- **PROBABILE**: un evento che insorge con una ragionevole sequenza temporale dalla somministrazione del vaccino e che non può essere spiegato da malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche.
- **POSSIBILE**: un evento che insorge con una ragionevole sequenza temporale dalla somministrazione del vaccino, ma che potrebbe anche essere spiegato da malattie concomitanti o altri farmaci o sostanze chimiche.
- **IMPROBABILE**: un evento che insorge con una sequenza temporale dalla sommini-

strazione del vaccino che rende improbabile una relazione causale, ma che potrebbe essere plausibilmente spiegata da malattie concomitanti o assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

- **NON CORRELATA:** un evento che insorge con una sequenza temporale incompatibile e che potrebbe essere spiegata da malattie concomitanti o assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.
- **NON VALUTABILE/INCLASSIFICABILE:** un evento con informazioni insufficienti per consentire la valutazione e l'identificazione della causa.

Il nesso di causalità non è disponibile per tutte le segnalazioni ricevute.

E' stato già detto che la valutazione del nesso di causalità presuppone la disponibilità di informazioni complete e qualitativamente valide; va precisato che a volte, anche se la relazione clinica è stata fornita, le informazioni disponibili possono non essere sufficienti per stabilire un nesso di causalità. Questo può succedere ad esempio quando non è stata formulata una diagnosi definitiva perchè in attesa di risultati di indagini in corso alla data del follow-up oppure per la necessità di una rivalutazione a distanza di mesi, o perchè il soggetto è stato preso in carico da altra struttura diversa da quella a cui afferisce il segnalatore.

I DATI DEL 2012

Al fine di una maggiore tempestività nel rendere disponibili i dati delle segnalazioni per la redazione di questo rapporto sono state considerate le segnalazioni inserite in rete fino alla data del 31 marzo 2013, a differenza dei precedenti rapporti per i quali il database veniva bloccato al 15 luglio.

Alla data del 31 marzo 2013 risultavano inserite in rete 2.638 segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini con insorgenza nel 2012 pari a circa il 10% del totale (27.688 segnalazioni) letteratura esclusa.

Tra le 2.638 segnalazioni vi sono 83 casi in cui è stato riportato il vaccino sospetto 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 nella pagine seguenti si riferiscono a un totale di 2.555 segnalazioni.

Dall'analisi delle segnalazioni 2012 si osserva una diminuzione dell'attività di segnalazione rispetto all'anno precedente⁸ (da 3.433 segnalazioni nel 2011 a 2.555 nel 2012) un livello simile a quello rilevato nel 2010 (Figura 2). La riduzione può essere spiegata dalla conclusione di alcuni progetti di farmacovigilanza attiva avviati a livello regionale con i fondi destinati alla farmacovigilanza (ad esempio lo studio di sorveglianza sulla vaccinazione HPV). Questo è un aspetto importante del sistema italiano di farmacovigilanza: se da un lato l'avvio di progetti di FV attiva ha potenziato e migliorato le attività di FV, dall'altro si osserva che un aumento consistente delle segnalazioni è legato alla durata del progetto di FV attiva, al termine del quale la numerosità delle segnalazioni tende a tornare a livelli pre-progetto. Questo fenomeno può contribuire a eventuali distorsioni nella valutazione dei dati.

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012

FIGURA 2
Distribuzione delle segnalazioni a vaccini e farmaci per anno

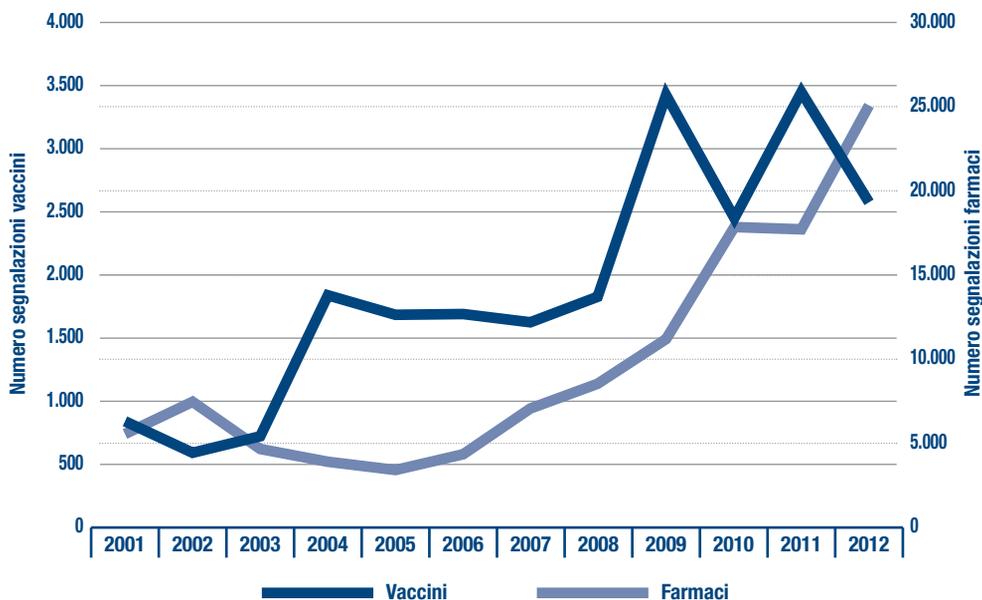


TABELLA 1
Distribuzione delle segnalazioni di eventi avversi per regione

Regione	Numero di segnalazioni	Numero di dosi (in milioni)	Tasso di segnalazione x 100.000 dosi
Piemonte	111	1,5	7,6
Valle d'Aosta	5	0,0	26,3
Lombardia	587	3,2	18,1
P.A. Bolzano	28	0,1	35,1
P.A. Trento	50	0,2	28,1
Veneto	452	1,6	27,6
Friuli V. Giulia	63	0,4	17,0
Liguria	8	0,7	1,2
Emilia Romagna	338	1,4	23,9
Toscana	244	1,1	22,2
Umbria	14	0,3	4,6
Marche	60	0,5	11,9
Lazio	65	1,7	3,9
Abruzzo	16	0,3	6,0
Molise	4	0,1	4,1
Campania	80	1,7	4,7
Puglia	255	1,4	18,0
Basilicata	8	0,2	5,1
Calabria	18	0,5	3,4
Sicilia	119	1,6	7,3
Sardegna	30	0,5	6,3
Totale	2.555	18,9*	13,5
Nord	1.642	9,1	18,1
Centro	383	3,6	10,7
Sud e Isole	530	6,3	8,4

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

Nel 2012 il tasso di segnalazione si è attestato ad un valore pari a 13,5 per 100.000 dosi (Tabella 1). Va tenuto conto che, a differenza dei rapporti precedenti, in questa analisi non è stata considerata la categoria ATC J07AX (Altri vaccini batterici) rappresentata dai lisati batterici. A livello regionale si può notare una concentrazione della segnalazione infatti, oltre il 50% dei casi segnalati proviene da cinque regioni e, tra queste, importanti aumenti nel tasso di segnalazione, si osservano per Puglia, Veneto ed Emilia Romagna mentre Lombardia e Toscana riducono la propria segnalazione.

In tabella 2 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 provengono da operatori sanitari dei distretti o dei centri vaccinali inclusi nella categoria "altro" o dagli specialisti. Rispetto al 2011 diminuiscono le segnalazioni provenienti da farmacisti e da infermieri mentre aumentano quelle dei medici ospedalieri. Anche se in valore assoluto il numero è ancora esiguo va sottolineato come le schede inviate dai pazienti sono passate da 4 del 2011 a 23 del 2012.

TABELLA 2
Distribuzione delle segnalazioni per fonte

Fonte	Segnalazioni	
	N.	%
Specialista	636	24,9
Medico ospedaliero	465	18,2
Farmacista	196	7,7
Pediatra di libera scelta	193	7,6
Medico di medicina generale	189	7,4
Infermiere	132	5,2
Paziente	23	0,9
Forze armate	7	0,3
Altro	714	27,9
Totale	2.555	100,0

In relazione all'età circa il 53% delle segnalazioni (1.806) ha riguardato i bambini fino a 11 anni, il 6% gli adolescenti (208), il 10% gli adulti (342) ed il 6% i soggetti ultrasessantacinquenni (199), per queste ultime due categorie di popolazione si è osservata, rispetto al 2011, una crescita dei casi segnalati in valore percentuale. La forte diminuzione rilevata negli adolescenti va ascritta quasi esclusivamente alla conclusione del progetto di sorveglianza sulla vaccinazione HPV (Tabella 3).

TABELLA 3
Distribuzione delle segnalazioni per fascia di età

Fascia di età	Segnalazioni	
	N.	%
meno di 1 mese	4	0,1
da 1 mese a meno di 2 anni	1.175	34,2
da 2 a 11 anni	627	18,3
da 12 a 17 anni	208	6,1
da 18 a 64 anni	342	10,0
da 65 anni	199	5,8
Totale	2.555	74,4

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012

Oltre metà delle segnalazioni 2012 ha riguardato i vaccini virali, il tasso di segnalazione passa da 10,2 per 100.000 dosi per i vaccini virali a 25,5 per i vaccini batterici a 46,6 per i vaccini batterici e virali in associazione.

Tassi di segnalazione elevati si riscontrano per i vaccini rabici (106,1 per 100.000 dosi) e per i vaccini della diarrea da rotavirus (57,5) (Tabella 4), in particolare nel primo caso il tasso risulta elevato anche in presenza di poche segnalazioni perché legato ad uno scarso uso del vaccino contro la rabbia.

La maggior frequenza di segnalazione tra i vaccini batterici riguarda i vaccini pneumococcici, seguiti dai vaccini meningococcici e dai vaccini tetanici. Per quanto riguarda i vaccini virali la maggior parte delle segnalazioni riguarda i vaccini contro il morbillo, i vaccini antinfluenzali e i vaccini contro il papillomavirus.

TABELLA 4
Distribuzione delle segnalazioni per classe ATC e per gravità

ATC - Classe Terapeutica	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Tasso di segnalazione x 100.000 dosi*
J07AE - Vaccini colerici	-	1	1	-	2	10,3
J07AG - Vaccini dell' <i>Hemophilus influenzae</i> tipo B	-	-	1	-	1	10,9
J07AH - Vaccini meningococcici	-	42	159	-	201	30,2
J07AJ - Vaccini pertossici	-	18	93	1	112	31,6
J07AL - Vaccini pneumococcici	2	94	558	7	661	35,7
J07AM - Vaccini tetanici	-	8	120	1	129	13,1
J07AN - Vaccini della tubercolosi	-	-	-	1	1	-
J07AP - Vaccini tifoidei	-	-	14	-	14	5,3
J07AX - Altri vaccini batterici	-	2	12	-	14	-
J07A - Vaccini batterici	2	155	893	9	1.059	25,5
J07BA - Vaccini dell'encefalite	-	-	4	-	4	17,4
J07BB - Vaccini influenzali	6	49	232	3	290	2,9
J07BC - Vaccini epatitici	-	18	92	3	113	34,7
J07BD - Vaccini morbillosi	2	70	458	8	538	48,5
J07BF - Vaccini poliomielitici	-	1	9	-	10	52,1
J07BG - Vaccini rabici	-	-	5	-	5	106,1
J07BH - Vaccini della diarrea da rotavirus	-	7	18	-	25	57,5
J07BJ - Vaccini antirosolia	-	-	2	-	2	-
J07BK - Vaccini varicellosi	-	7	49	2	58	31,8
J07BL - Vaccini della febbre gialla	-	2	17	-	19	40,9
J07BM - Vaccino papillomavirus	-	19	266	3	288	36,6
J07B - Vaccini virali	8	166	1.099	15	1.288	10,2
J07C - Vaccini batterici e virali in associazione	1	133	847	8	989	46,6
Totale	9	329	2.192	25	2.555	13,5
(%)	(0,4%)	(12,9%)	(85,8%)	(1,0%)		

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

Per la lettura di queste e di altre tabella va precisato che il totale in 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, circa l'86% delle segnalazioni di reazioni avverse insorte nel 2012 riportava reazioni non gravi, mentre le gravi hanno rappresentato circa il 13%, in una quota pari all'1% la gravità non è stata definita. Per quanto riguarda l'esito della reazione segnalata, è stato riportato: la risoluzione completa o il miglioramento in 2.138 casi su 2555, la risoluzione con postumi in 33 segnalazioni (relativa a diversi vaccini e senza tuttavia specificare la tipologia di postumi) il soggetto non era ancora guarito al momento della segnalazioni in 89 casi e l'esito non disponibile in 286 casi. L'esito fatale è stato riportato in 9 casi, che si riferiscono a tre bambini e sei anziani e che vengono brevemente descritti.

Nella lettura di questi e di altri casi riportati più avanti, si precisa che la descrizione è stata effettuata nel modo più fedele possibile alle informazioni riportate nella segnalazione e/o nelle relazione di aggiornamento, e che in presenza di co-somministrazione di due o più vaccini il caso viene riferito nella sezione relativa alla tipologia del primo vaccino indicato come sospetto nella segnalazione.

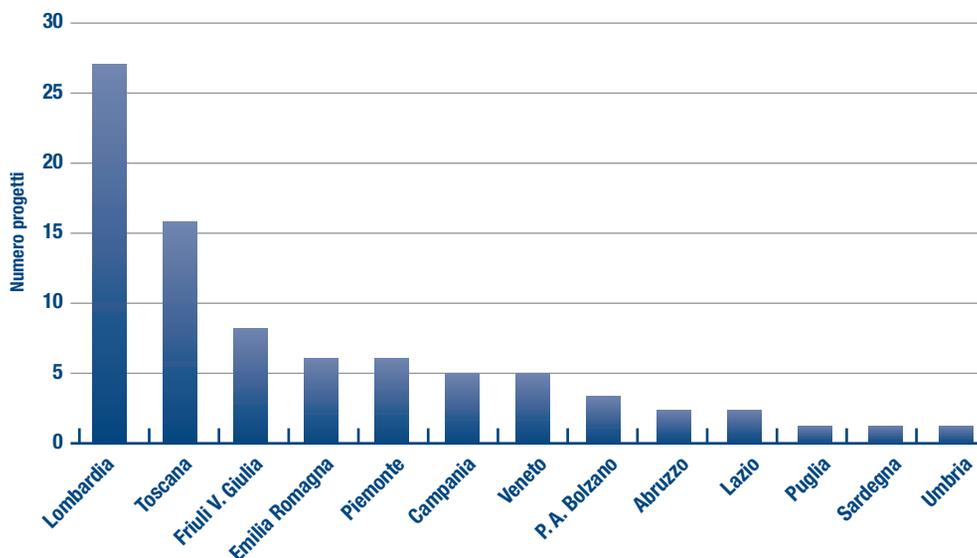
DESCRIZIONE DEI CASI AD ESITO FATALE. Il primo caso pediatrico si riferisce ad un bambino di 2 mesi e mezzo con storia di prematurità, dotto arterioso di piccole dimensioni, pervietà del forame ovale, con modesto shunt sin-dx, due giorni dopo la vaccinazione con esavalente e vaccino pneumococcico 13-valente ha presentato due episodi di vomito; il giorno successivo è stato portato in PS in stato di shock, ipossiemia e alterazioni dello stato di coscienza e nonostante le manovre rianimatorie è deceduto. Durante l'assistenza respiratoria, dal tubo tracheale, è stato aspirato abbondante materiale lattescente, esito presumibilmente di una inalazione di materiale alimentare che ha complicato un processo broncopneumonico in atto. L'autopsia non è stata eseguita, non è disponibile il nesso di causalità.

Gli altri due casi pediatrici riguardano due bambini di un anno vaccinati contro morbillo, parotite e rosolia. Nel primo caso l'autopsia ha escluso un ruolo causale del vaccino nel decesso ascrivibile a un danno ischemico secondario ad infezione da enterovirus, quindi diverso dal virus del vaccino. Nel secondo caso il decesso è avvenuto a circa sette mesi di distanza dalla vaccinazione per un progressivo deterioramento delle condizioni neurologiche; il quadro clinico e gli accertamenti effettuati indicherebbero la sussistenza di una patologia cronica presente prima della vaccinazione.

I sei casi osservati negli anziani si riferiscono a cinque uomini ed una donna, di età compresa tra 78 ed 87 anni, affetti da pluripatologie e sottoposti a vaccinazione antinfluenzale.

SEGNALAZIONI PER COMPONENTE SENZA INDICAZIONE DEL NOME COMMERCIALE. 83 segnalazioni di reazioni insorte nel 2012 sono state inserite in rete per componente antigenica, senza selezionare il nome commerciale. Ad eccezione di sette casi gravi e di un caso in cui la gravità non è stata definita, le segnalazioni riguardano reazioni non gravi e provengono in misura differente da dodici regioni e da una Provincia autonoma (Figura 3).

FIGURA 3
Distribuzione regionale delle 83 segnalazioni inserite senza indicazione del nome commerciale



Va precisato che in quasi metà di queste segnalazioni il vaccino utilizzato è stato un prodotto importato (ad esempio i vaccini DT per adulti o il vaccino monocomponente contro la rosolia) e pertanto non sarebbe stato possibile procedere all'inserimento in altro modo per l'assenza del nome commerciale straniero nell'anagrafica di rete, tuttavia se questa situazione è accettabile non lo sono i casi in cui i vaccini sospettati di aver causato la reazione osservata sono quelli comunemente utilizzati nei programmi vaccinali previsti per i bambini. E' stato però evidenziato, nel corso degli approfondimenti effettuati dai responsabili di FV che a volte l'informazione non era disponibile neanche al genitore del bambino, in quanto avevano ricevuto un riscontro della vaccinazione effettuata priva del nome del vaccino utilizzato.

I sette casi gravi descritti in queste segnalazioni si riferiscono a: quattro segnalazioni in cui la reazione si è risolta e che includono un caso di cellulite insorto dopo somministrazione di vaccino antidifterico monocomponente acquistato all'estero, un caso di vomito ematico (diagnosi di esofagite) dopo vaccinazione con esavalente, un caso di convulsioni febbrili dopo somministrazione di vaccino contro il meningococco e vaccino MPR, una meningite insorta in soggetto vaccinato contro lo pneumococco, una segnalazione in cui l'esito non era disponibile e che riguardava un caso di petecchie cutanee e astenia (insorgenza improvvisa nel pomeriggio, alcune ore dopo la vaccinazione contro HPV 16,18 con successivo ricovero in ambiente ospedaliero per piastrinopenia importante (plt 3.000) e infine due segnalazioni riferite ad un caso di mielopatia e uno di ischemia cerebrale insorti dopo somministrazione di vaccino diftoteranico che vengono brevemente descritti.

Caso 1. Ragazzo di 16 anni, quattro giorni dopo la vaccinazione diftoteranica ha presentato mielopatia acuta infiammatoria caratterizzata da ipostenia arto inferiore sx e globo vescicale, in seguito a trattamento con boli di metilprednisolone per cinque giorni,

la sintomatologia si è risolta quasi completamente e in dimissione rimanevano solo le parestesie arto inferiore sx. Non disponibile il nesso di causalità.

Caso 2. Ragazza di 15 anni e mezzo, due giorni dopo la vaccinazione diftetanica ha manifestato comparsa in acuto di limitazione del visus laterale occhio sinistro, parestesie emisoma sinistro, cefalea emicampo destro. Alla RMN lesioni verosimilmente ischemiche in sede talamica destra. Durante la degenza c'è stato un progressivo miglioramento ed al controllo dopo un mese la paziente lamentava parestesie all'arto superiore sin, tollerabili, quadrantopsia laterale omonima inferiore sin. E' stata introdotta terapia antiaggregante con acido acetilsalicylico 100 mg/die, da segnalare la presenza di mutazione MTHFR A 1298C in eterozigosi allo screening trombotico. Non disponibile il nesso di causalità.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. 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)
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/normativa-di-riferimento-farmacovigilanza>
2. MedDRA
<http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/italian>
3. IME list
<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/textforIME.asp>
4. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf
5. Adverse events following immunization (AEFI): Causality assessment
http://whqlibdoc.who.int/aide-memoire/a87773_eng.pdf
6. Causality assessment of an adverse event following immunization –AEFI User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification
http://www.who.int/vaccine_safety/publications/gvs_aefi/en/index.html
7. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment
<http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>
8. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2011
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it>



**SEGNALAZIONI
DI REAZIONI
AVVERSE
RELATIVE A
VACCINAZIONI
PEDIATRICHE**





Di seguito vengono descritti i risultati delle analisi effettuate per i vaccini utilizzati in età pediatrica.

VACCINI ESAVALENTI

Il vaccino esavalente (DTP, IPV, HBV, Hib) è tra i vaccini maggiormente utilizzati nei bambini ed 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 coperture vaccinali disponibili per l'anno 2011 (Appendice 1) indicano che più del 95% dei bambini al 240 mese ha completato il ciclo vaccinale contro le sei malattie e considerando i dati di vendita annuali si stima che più del 95% dei nuovi nati ogni anno in Italia sia vaccinato con esavalente.

Le segnalazioni di reazioni insorte dopo somministrazione di esavalente nel 2012 sono state 699 con un reporting rate pari a 45 per 100.000 dosi vendute (Tabella 5). Le reazioni gravi, incluso un caso a esito fatale già descritto precedentemente, sono state 111 e nella maggior parte dei casi erano risolte (81%) o migliorate 7,2% al momento della segnalazione. Nella maggior parte dei casi gravi segnalati, l'esavalente è stato somministrato contemporaneamente ad altri vaccini (in cinque casi con meningococco, in uno con il vaccino contro il rotavirus e in tutti gli altri con il vaccino contro lo pneumococco) e solo in 19 di queste segnalazioni risultava essere l'unico vaccino utilizzato.

TABELLA 5

Tasso di segnalazione x 100.000 dosi vendute dei vaccini contenenti DTP, IPV, HBV, Hib - Anno 2012

	Numero di segnalazioni	Numero dosi vendute (in milioni)	Tasso x 100.000 dosi
Esavalente (DTP,IPV, HBV, Hib)	699	1,5	45

Le reazioni osservate hanno avuto la distribuzione per classe sistemico organica (SOC) riportata in tabella 6, complessivamente le prime dieci reazioni segnalate in ordine di frequenza sono state piressia (258), iperpiressia (153), pianto (65), ipotonia (41), vomito (34), orticaria (34), eruzione cutanea (26), pallore (24), irrequietezza (24), diarrea (23).

Le reazioni gravi più numerose riguardano la SOC Patologie del sistema nervoso (60) ed in particolare, considerando quelle riportate in almeno cinque casi, ipotonia (41), sonnolenza (17), convulsione febbrile (17), tremore (11), convulsione (10), perdita di conoscenza (10), iporesponsivo agli stimoli (10), episodio ipotonico-iporeattivo (8). La seconda SOC coinvolta in ordine di frequenza dalle reazioni gravi segnalate è quella delle Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (58) con iperpiressia e piressia. Dalla tabella 6, con la distribuzione per SOC, si evince una reazione afferente alla SOC Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) ed una reazione afferente alla SOC Patologie congenite, familiari e genetiche; in realtà si tratta dello stesso caso relativo ad una bambina di 13 mesi che lo stesso giorno della vaccinazione con Infanrix Hexa e Prevenar 13 ha presentato una crisi convulsiva per la quale è stata ricoverata; durante il ricovero, effettuando diversi accertamenti

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012

strumentali, i sanitari si sono orientati per una diagnosi di sclerosi tuberosa e rabdiomioma cardiaco. La sclerosi tuberosa è una malattia geneticamente determinata, di per se potenziale causa di convulsioni, quindi da considerare come patologia preesistente alla vaccinazione.

TABELLA 6

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino esavalente, n=532)
Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	76,4
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	18,2
Patologie del sistema nervoso	17,6
Patologie gastrointestinali	7,9
Disturbi psichiatrici	5,6
Patologie vascolari	4,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,4
Patologie dell'occhio	2,4
Patologie cardiache	2,1
Infezioni ed infestazioni	1,3
Esami diagnostici	0,7
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,3
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,1
Patologie renali e urinarie	0,1
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0,1
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,1
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	0,1
Disturbi del sistema immunitario	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

VACCINI TRI- TETRA- E PENTAVALENTE

Segnalazioni di reazioni avverse sono pervenute anche a seguito della somministrazioni di altri vaccini disponibili contro DTP, IPV e Hib, alcuni impiegati per il richiamo dell'immunizzazione di base, effettuato dopo il secondo anno di età (Tabella 7). Il tetravalente (DTP-IPV) è il vaccino più utilizzato nel 2012, mentre il pentavalente (DTP-IPV-Hib) è quello con il minor numero di dosi somministrate.

TABELLA 7

Tasso di segnalazione x 100.000 dosi vendute dei vaccini tri-, tetra- e pentavalenti contenenti DTP, IPV, HBV, Hib - Anno 2012

	Numero di segnalazioni	Numero dosi vendute (in milioni)	Tasso x 100.000 dosi
Pentavalente (DTP, IPV, Hib)	1	<0,05	19
Tetravalente (DTP, IPV)	286	0,6	45
Trivalente (DTP)	138	0,4	39

Le segnalazioni da tetravalente sono state 286 di cui 181 dopo somministrazione dei vaccini di richiamo (booster) Polioinfanrix e Polioboostrix e 105 con Tetravac. Tra le 105 segnalazioni, di cui sei gravi, ricevute per il vaccino tetravalente Tetravac, l'80% si riferisce alla SOC Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione (Tabella 8). Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state: reazione in sede di vaccinazione (25), eritema (13) orticaria (9), edema in sede di vaccinazione (9).

TABELLA 8

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Tetravac, n=105)
Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	80,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	29,5
Patologie gastrointestinali	6,7
Patologie del sistema nervoso	6,7
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	5,7
Patologie vascolari	5,7
Infezioni ed infestazioni	2,9
Patologie dell'occhio	1,9
Patologie del sistema emolinfopoietico	1,0
Disturbi psichiatrici	1,0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	1,0
Disturbi del sistema immunitario	1,0
Patologie dell'orecchio e del labirinto	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

Per i vaccini usati per il 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 e 35; di cui rispettivamente 14 e 2 sono state gravi.

Per il Polioinfanrix, nel 2012 si è notato un aumento delle segnalazioni gravi: 4,8% del 2010, 1,6% nel 2011 e 9,6% nel 2012. Nella tabella 9 è riportata la distribuzione delle reazioni per SOC.

TABELLA 9

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Polioinfanrix, n=146)
Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	79,5
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	22,6
Patologie del sistema nervoso	10,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6,2
Patologie gastrointestinali	5,5
Patologie vascolari	5,5
Patologie cardiache	2,7
Infezioni ed infestazioni	2,1
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2,1
Patologie renali e urinarie	1,4
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,4

[^] 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

Nei mesi di giugno-luglio 2012 sono stati segnalati dei casi riconducibili a un lotto specifico di Poliiofanrix che ha determinato l'attivazione di verifiche con l'azienda titolare, che non hanno evidenziato alcuna anomalia. Le reazioni segnalate sono state essenzialmente reazioni locali nella sede di somministrazione (il vaccino viene somministrato per via intramuscolare nella regione deltoidea), con diversi gradi di estensione e di severità che in alcuni casi ha determinato l'ospedalizzazione. Si citano ad esempio tra le segnalazioni gravi un ricovero per intensa reazione locale al braccio sinistro (sito inoculo del vaccino) con rossore iniziale diffuso comparso circa 11 ore dopo la vaccinazione e seguito il giorno dopo da prurito ed edema duro diffuso (dalla spalla al gomito), difficoltà a piegare l'avambraccio, eczema in sede di iniezione; sono stati riportati inoltre 2 casi di cellulite nella sede di iniezione, risolti dopo il ricovero e la terapia domiciliare ed un caso di fascite. Sono state segnalate anche reazioni locali particolarmente severe che non hanno comportato però l'ospedalizzazione (107 casi su 132 segnalazioni non gravi) in cui è stata riscontrata l'estensione diffusa del gonfiore con il superamento del gomito e, in qualche caso, l'interessamento fino al polso.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto nella sezione 4.8 a proposito del gonfiore al sito di iniezione riporta: *"...Dopo somministrazione di Poliiofanrix in due studi clinici sono state attivamente richieste informazioni sul gonfiore esteso dell'arto oggetto di iniezione (definito come gonfiore con un diametro > 50 mm, evidente gonfiore diffuso o evidente aumento della circonferenza dell'arto). Quando Poliiofanrix è stato somministrato o come quarta dose o come quinta dose di DTPa ai bambini di età dai 4 ai 6 anni, è stato riportato un esteso gonfiore al sito di iniezione con incidenza del 13% e del 25% rispettivamente. Le reazioni più frequenti erano caratterizzate da esteso gonfiore localizzato (diametro > 50 mm) sviluppato attorno al sito di iniezione. Una percentuale minore di bambini (3% e 6% rispettivamente) ha riportato gonfiore diffuso nell'arto di iniezione, che coinvolge qualche volta anche l'articolazione adiacente. In genere, queste reazioni iniziano entro 48 ore dalla vaccinazione e si risolvono spontaneamente senza conseguenze con una media di quattro giorni."*

Si tratta quindi di reazioni note e frequenti, che comunque continueranno ad essere monitorate.

La distribuzione per SOC delle reazioni osservate con la somministrazione di Polioboostrix è riportata in valore percentuale nella tabella 10.

TABELLA 10

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Polioboostrix, n=35)
Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	74,3
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	34,3
Patologie del sistema nervoso	20,0
Patologie gastrointestinali	8,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	5,7
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2,9
Patologie vascolari	2,9

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

Per il vaccino Boostrix utilizzato per il richiamo contro difterite, tetano e pertosse nei bambini di età superiore a quattro anni, risultano 70 segnalazioni di cui 15 gravi (21,4%). Nella tabella 11 è riportata la distribuzione per SOC. Le reazioni segnalate più frequentemente sono state: piressia (19), astenia (7) e reazione locale (6).

TABELLA 11

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccino Boostrix, n=70)
Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	70,0
Patologie del sistema nervoso	31,4
Patologie gastrointestinali	12,9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	12,9
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	10
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,3
Patologie vascolari	4,3
Patologie del sistema emolinfopoietico	2,9
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	1,4
Disturbi psichiatrici	1,4
Infezioni ed infestazioni	1,4
Esami diagnostici	1,4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	1,4

[^] 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

VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA

Nel 2012 le segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino anti pneumococco 13-valente sono state 596 di cui il 15,5% gravi, incluso un caso ad esito fatale già descritto in precedenza. Circa 89% delle reazioni gravi risultava risolta o in miglioramento al momento della segnalazione. La distribuzione per SOC è riportata in tabella 12 e ricalca, per le classi sistemico organiche coinvolte con maggiore frequenza, la distribuzione delle reazioni osservata per l'esavalente con cui è ormai spesso co-somministrato. In merito alla co-somministrazione si fa presente che nel 2012 sono stati aggiornati gli stampati di Prevenar 13, armonizzando il testo a quanto già riportato nei riassunti delle caratteristiche del prodotto di Infanrix Hexa e Prevenar (7v) in relazione all'aumentato tasso di reazioni febbrili dopo co-somministrazione dei vaccini.

Le reazioni segnalate con maggiore frequenza sono state piressia ed iperpiressia, pianto, orticaria e ipotonia. Altre reazioni di interesse seppur riportate con minore frequenza sono state le convulsioni (1 convulsione clonica, 8 convulsioni, 11 convulsioni febbrili, 1 crisi convulsiva semplice parziale) e gli episodi di iporesponsività (6 casi descritti come iporesponsivo agli stimoli, 2 casi di risposta lenta agli stimoli, 7 episodi ipotonia e iporeattività e 6 casi di perdita di coscienza).

TABELLA 12Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antipneumococcica 13-valente, n=596)
Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	78,7
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	17,1
Patologie del sistema nervoso	16,1
Patologie gastrointestinali	6,5
Patologie vascolari	5,2
Disturbi psichiatrici	5,0
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,2
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	3,4
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	3,2
Patologie dell'occhio	1,8
Infezioni ed infestazioni	1,7
Patologie cardiache	1,7
Patologie del sistema emolinfopoietico	0,8
Esami diagnostici	0,5
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,3
Disturbi del sistema immunitario	0,3
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,2
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	0,2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,2
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0,2

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

E' stato riportato anche un caso di meningite pneumococcica secondaria ad otomastoidite sx dopo 22 giorni dalla seconda dose in un bambino di 6 mesi. Dalla relazione di follow-up si è appreso successivamente che il sierotipo identificato era il numero 19 F, un ceppo presente nel vaccino. Il caso poteva far pensare ad una mancanza di efficacia del vaccino, tuttavia va considerato che la schedula vaccinale non era stata completata mancando l'ultima dose. Si può infatti parlare di fallimento vaccinale¹ (confermato da dati clinici e di laboratorio) in presenza di una malattia prevenibile da vaccino in un soggetto vaccinato appropriatamente e completamente tenendo in considerazione il periodo di incubazione della malattia ed il tempo necessario per l'acquisizione della protezione a seguito dell'immunizzazione.

Un secondo caso di sepsi e meningite da pneumococco è stato segnalato relativamente ad un bambino di 4 mesi con insorgenza 27 giorni dopo la somministrazione della prima dose di vaccino pneumococcico di cui non è stato possibile risalire al nome commerciale ed al lotto. Le indagini effettuate durante il ricovero hanno identificato nel liquor la presenza di uno Streptococco pneumoniae di gruppo 15, sierotipo non presente nel vaccino pertanto la malattia non era prevenibile dal vaccino somministrato di cui peraltro era stata somministrata solo una dose.

CO-SOMMINISTRAZIONE TRA VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO ED ESAVALENTE

E' stato effettuato uno specifico approfondimento per valutare se la co-somministrazione del vaccino antipneumococcico 7-valente (PCV 7) o 13-valente (PCV 13) con esavalente generi

un maggior numero di ADR neurologiche, in particolare le convulsioni, rispetto alla somministrazione dei due vaccini singolarmente. A tale scopo sono stati stimati i tassi di incidenza (per 100.000 dosi di vaccino somministrate) di reazioni avverse neurologiche e di convulsioni (febrili e afebrili) in seguito alla somministrazione del vaccino PCV 7 o PCV 13 in co-somministrazione con il vaccino esavalente. Lo studio ha raccolto le segnalazioni spontanee osservate tra il 2009 e il 2011 ed i dati di esposizione in 4 Regioni Italiane: Emilia-Romagna, Lombardia, Toscana e Veneto.

I risultati della verifica effettuata non hanno messo in evidenza differenze statisticamente significative nei tassi di incidenza di ADR neurologiche tra PCV7 + esavalente e PCV13 + esavalente (9,97; IC95%: 7,12-13,58 vs 12,66; IC95%: 9,71-16,23). Anche limitando l'analisi alle ADR neurologiche gravi, la differenza rimane non significativa (3,74; IC95%: 2,09-6,17 vs 7,96; IC95%: 5,66-10,89). Considerando le convulsioni (febrili e afebrili) non si osservano differenze statisticamente significative nei tassi di incidenza di ADR per PCV7 + esavalente e PCV13 + esavalente (2,99; IC95%: 1,55-5,23 vs 4,29; IC95%: 2,65-6,55).

Sono state, inoltre, confrontate le ADR neurologiche e convulsioni a seguito della co-somministrazione di PCV 13 e esavalente con quelle a seguito della somministrazione, in tempi differenti, di PCV 13 e esavalente somministrati singolarmente. Anche i risultati di questa analisi non mostrano differenze statisticamente significative nelle incidenze di ADR neurologiche (12,66; IC95%: 9,70-16,23 vs 10,23; IC95%: 5,85-16,61) o di convulsione (4,29; IC95%: 2,65-6,55 vs 3,20; IC95%: 1,04-7,46).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance
http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789290360834_eng.pdf

VACCINAZIONE ANTIMENINGOCOCCICA

Nel 2012 le segnalazioni di reazione avversa dopo vaccinazione contro il meningococco sono state 207 di cui 43 gravi (20,8%) e tra queste in 8 casi il vaccino contro il meningococco era l'unico vaccino somministrato.

La maggior parte delle segnalazioni (163 di cui 36 gravi) è relativa al vaccino Menjugate (tasso di segnalazione 31 per 100.000 dosi), 16 si riferiscono relative al Menveo (59 per 100.000 dosi), 9 al Mencevax (41 per 100.000 dosi), 13 fanno riferimento ad altri prodotti e 6 non riportano il nome commerciale. La maggior parte delle reazioni gravi risultava risolta o migliorata al momento della segnalazione.

Le principali classi SOC coinvolte sono state: Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (51,5%), Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (33,7%), Patologie del sistema nervoso (27%). Gli eventi avversi più segnalati sono stati: ipertensione (46 segnalazioni), cefalea (13 di cui 4 gravi), convulsioni febbrili (7 di cui 4 gravi), orticaria, eruzione cutanea e ipertensione.

Tra le reazioni gravi si segnala un caso di paresi di alcuni muscoli dell'arto inferiore destro osservato in un adolescente di 14 anni che ha manifestato rialzo termico dopo circa 24 ore dalla somministrazione di vaccino dTPa (Boostrix) nel deltoide sinistro e antimeningococcico (Menjugate) nel deltoide destro e dopo circa 48 ore dalle vaccinazioni comparsa improvvisa di ipostenia - paresi di alcuni muscoli dell'arto inferiore destro, successivamente una EMG documentava mononeuropatia del nervo peroneo di destra (da probabile compressione al capitulum fibulae), mentre dagli esami di laboratorio per ricerche anticorpali ed emocromo con formula si evidenziava: positività Ab (IgM) parvovirus B19 e lieve eosinofilia. Il mese successivo veniva riferito un miglioramento della sintomatologia. A seguito di valutazione del nesso di causalità la reazione è stata ritenuta "possibile". Reazioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico sono state raramente riportate dopo vaccinazioni con vaccini contenente tossoide tetanico (RCP Boostrix).

Tra i quattro casi gravi relativi a Meningitec si segnala un caso di encefalomielite acuta disseminata (ADEM) osservata in una bambina di 14 mesi vaccinata alcuni giorni prima contro il meningococco e contro morbillo-parotite-rosolia (MMR II), la reazione risultava risolta un mese dopo. Il nesso di causalità è stato ritenuto "probabile". Encefalomieliti insorte dopo vaccinazioni effettuate con vaccini diversi sono note in letteratura¹⁻² e per quanto riguarda i vaccini MPR sono state riportate con una frequenza almeno mille volte inferiore a quella post-infettiva da virus del morbillo. Encefaliti/encefalopatie sono previste nei RCP dei vaccini MPR.

Come già precisato in precedenza, i casi vengono qui descritti poiché il vaccino contro il meningococco è il primo indicato come sospetto nella segnalazione.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Post-vaccination encephalomyelitis: Literature review and illustrative case William Huynh, Dennis J. Cordato, Elias Kedhi, Lynette T. Masters, C. Dedousis *Journal of Clinical Neuroscience* 15 (2008) 1315-1322
2. MASS MEASLES IMMUNIZATION CAMPAIGNS: REPORTING AND INVESTIGATING ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION (Revision May 2002)
http://www.who.int/vaccine_safety/en/AEFI_measles_campaigns.pdf

VACCINAZIONI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA

Le segnalazioni ricevute nel 2012 per le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella riguardano essenzialmente i vaccini trivalenti MPR Priorix e M-M-R-VaxPro da soli o in co-somministrazione con i due vaccini contro la varicella Varivax e Varilrix, e il tetravalente MPRV Priorix Tetra. In tabella 13 vengono riportati il numero totale di segnalazioni per ciascun vaccino, la percentuale delle reazioni gravi ed il reporting rate 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 il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 raccomanda la vaccinazione oltre che agli adolescenti suscettibili ad altri gruppi di popolazione adulta.

TABELLA 13

Distribuzione delle segnalazioni per i diversi tipi di vaccino contro morbillo, parotite, rosolia e varicella Anno 2012

Vaccino	Componente	Segnalazioni totali (% gravi)	Tasso x 100.000 dosi
Priorix	MPR	107 (10,8)	31
MMRVaxPro	MPR	164 (17,0)	31
Varivax	V	35 (14,3)	34
Varilrix	V	23 (8,7)	30
Priorix Tetra	MPRV	263 (12,2)	109

Il numero più elevato di segnalazioni riguarda il tetravalente MPRV (Priorix tetra); le reazioni segnalate con maggiore frequenza dopo la febbre [iperpiressia (93), piressia (90)] e le eruzioni cutanee (45) sono state le convulsioni febbrili (28). I dati nazionali quindi confermano il trend già osservato in precedenza di una maggiore frequenza di convulsioni febbrili in particolare dopo la prima dose. Questa eventualità è stata considerata in una circolare emanata ad ottobre 2012 dal Ministero della Salute¹ con la quale venivano fornite indicazioni in particolare sulla vaccinazione antivaricella. Inoltre nel 2012 si sono resi disponibili i risultati di uno studio di sorveglianza post-marketing promosso dalla ditta produttrice del vaccino che ha evidenziato un aumento del rischio di febbre e convulsioni febbrili da 5 a 12 giorni dopo la prima dose di Priorix Tetra in confronto alla somministrazione concomitante di vaccino MMR e varicella.² Tali dati hanno portato successivamente alla modifica del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e alla pubblicazione di un aggiornamento sull'argomento da parte dell'AIFA entrambi effettuati nel 2013³.

Tra le segnalazioni di reazioni gravi segnalate dopo somministrazione di Priorix è incluso un caso di shock anafilattico, con esito di completa risoluzione, insorto in un ragazzo di 17 anni vaccinato contemporaneamente contro il meningococco.

Seguono per numerosità le segnalazioni di sospette reazioni avverse a MMRVaxPro (vaccino MPR) con una più alta percentuale di casi gravi sia rispetto all'anno precedente sia rispetto agli altri vaccini MPR. In due segnalazioni, già state descritte nelle pagine precedenti, è stato riportato l'esito fatale in bambini con condizioni patologiche. Da evidenziare un caso di anemia emolitica Coombs negativa, insorta in una ragazzina di 13 anni pochi giorni dopo essere stata vaccinata contemporaneamente contro il meningococco, tetano e difterite (Diftavax). Per la persistenza dell'anemia, anche dopo ripetute trasfusioni, non responsiva al trattamento con alte dosi steroidi, la paziente fu trasferita in ematologia. In questo caso si tratta di un quadro clinico complicato dalla comparsa a distanza di circa un mese dalla vaccinazione di lesioni infiltrative alla schiena diagnosticate alla biopsia come Sindrome di Sweet con associata ipertensione arteriosa e dalla comparsa dopo un altro paio di mesi di dolori al rachide che impedivano la deambulazione; furono quindi riscontrate numerose microfratture vertebrali da D10 ad L5. L'ultimo aggiornamento a distanza di sei mesi dalla vaccinazione riferiva l'esecuzione di controlli regolari ma senza ancora la risoluzione del quadro clinico.

Rispetto all'anno precedente risultano aumentati i casi di orticaria 21 vs 9 dopo somministrazione di questo vaccino, si tratta comunque di una reazione nota già presente in RCP.

Riportato anche un caso di morbillo insorto, in una bambina di sei anni, nove mesi dopo la seconda dose di vaccino, questo caso può essere interpretato come un fallimento vaccinale

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

TABELLA 14

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella) Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]		
	Priorix (MPR)	MMRVAXPRO (MPR)	Priorix tetra (MPR)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	63,6	59,8	76,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	38,3	39,0	31,6
Patologie del sistema nervoso	18,7	17,1	20,9
Patologie gastrointestinali	12,1	9,8	7,2
Infezioni ed infestazioni	1,9	6,7	5,3
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	1,8	4,9
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3,7	4,9	3,8
Disturbi psichiatrici	3,7	0,6	3,0
Patologie del sistema emolinfopoietico	5,6	6,7	1,9
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	5,6	3,0	1,1
Patologie vascolari	2,8	2,4	0,8
Patologie dell'occhio	1,9	3,7	0,8
Patologie cardiache	0,9	3,0	0,8
Disturbi del sistema immunitario	2,8	0,6	0,4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	-	1,2	0,4
Patologie renali e urinarie	-	-	0,4
Traumatismo	0,9	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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Indicazioni in merito alla somministrazione della vaccinazione contro la varicella in età pediatrica
[http://www.trovanorme.salute.gov.it/renderNormsanPdf;jsessionid=QU0x7Ay3GSnU-Ev8pXYLog__?anno=0&cod-Leg=44156&parte=1%20&serie= \(10/10/2012](http://www.trovanorme.salute.gov.it/renderNormsanPdf;jsessionid=QU0x7Ay3GSnU-Ev8pXYLog__?anno=0&cod-Leg=44156&parte=1%20&serie= (10/10/2012)
2. Priorix Tetra Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
3. Comunicazione AIFA: Aggiornamento sul rischio di febbre e convulsioni febbrili dopo somministrazione della prima dose di vaccino tetravalente morbillo, parotite, rosolia e varicella (18/04/2013)
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/comunicazione-aifa-aggiornamento-sul-rischio-di-febbre-e-convulsioni-febbrili-dopo-somminist>

VACCINAZIONE HPV

Nel 2012, le segnalazioni riguardanti vaccinazione HPV sono state 293 di cui 118 di Gardasil, 170 di Cervarix e 5 sono state inserite per principio attivo. Il decremento osservato per il Cervarix potrebbe essere dovuto alla conclusione del progetto di sorveglianza attiva che si è svolto in alcune Regioni nel periodo 2009-2011.¹ La percentuale di reazioni avverse gravi è simile per i due vaccini, a differenza dello scorso anno in cui si era osservato per il Gardasil

una maggiore proporzione di reazioni avverse gravi (13,2% vs 1,2%) (Tabella 15); anche nel caso dei vaccini HPV la maggior parte delle reazioni gravi risultava risolta o migliorata all'atto della segnalazione.

TABELLA 15

Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccino HPV Anno 2012

Vaccino	N. Segnalazioni totali	Reazioni Gravi N. (%)
Gardasil	118	8 (6,8)
Cervarix	170	11 (6,4)
Vaccino HPV	5	2 (40,0)
Totale	293	21 (7,2)

Come atteso, il maggior numero di segnalazioni si osserva nelle classi di età nelle quali la vaccinazione è raccomandata (tabella 16).

TABELLA 16

Distribuzione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo la somministrazione di vaccino HPV per fascia d'età - Anno 2012

Fascia d'età (anni)	Numero segnalazioni		
	Cervarix	Gardasil	Vaccino antipapilloma
<12	113	52	5
12-17	49	55	-
>=18	8	11	-
Totale	170	118	5

La maggior parte delle reazioni osservate dopo somministrazione di vaccini HPV afferisce alle Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione e Patologie del sistema nervoso (Tabella 17). Le reazioni riportate con maggiore frequenza per il Gardasil sono state cefalea (n. 16), piressia (n. 15), astenia (n. 13), orticaria (n. 12), mentre le prime quattro reazioni segnalate dopo somministrazione di Cervarix sono state dolore in sede di vaccinazione (n. 37), cefalea (n. 32), piressia (n. 29), reazione in sede di vaccinazione (n. 22).

Tra le reazioni gravi va menzionato per il Cervarix un caso con i seguenti PT: astenia, cecità, disfagia, encefalopatia, difficoltà a deambulare, disturbo del linguaggio. Dal giorno successivo alla vaccinazione è stata riportata la comparsa di astenia, cefalea e febbre. Pertanto il soggetto viene ricoverato successivamente in neurorianimazione per il peggioramento delle funzioni vitali e perdita quasi totale del visus. L'ultimo aggiornamento disponibile risale alla dimissione avvenuta circa un mese dopo il ricovero è stato osservato un miglioramento parziale del visus ed è stata anche effettuata terapia con metilprednisolone e plasmaferesi. Tra le patologie dell'occhio sono stati segnalati altri due casi di diplopia: un caso associato a dispnea dopo la terza dose di Cervarix; l'altro caso associato a cefalea aggravata e disturbo del movimento, dopo la prima dose di Cervarix. L'esito di questi due casi è stato il miglioramento nel primo e la risoluzione nel secondo.

*Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012*

È stato segnalato anche un caso di malattia demielinizzante in una ragazza di 16 anni che, circa 15 giorni dopo la prima dose di Cervarix, ha presentato parestesie, a seguito degli accertamenti effettuati è stata diagnosticata la sclerosi multipla.

È stato segnalato un caso di meningismo e artralgia successivo alla somministrazione di Gardasil.

Dall'analisi delle segnalazioni da vaccino HPV è emerso un segnale relativo alla comparsa di tosse/dispnea ed è stato considerato un argomento da approfondire nel corso del 2012 dal gruppo analisi dei segnali vaccini e il segnale è mantenuto sotto monitoraggio. Nel 2012, nella RNF italiana sono presenti 10 segnalazioni (su un totale di 293) con i seguenti PT: dispnea, difficoltà nella respirazione, depressione respiratoria, laringospasmo, broncospasmo. Tre di queste sono state considerate gravi ed in 3 casi (uno dei quali gravi) era indicata come condizione concomitante e predisponente asma ed allergie.

TABELLA 17
Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione HPV)
Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]	
	Cervarix	Gardasil
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	70,2	52,5
Patologie del sistema nervoso	26,9	30,3
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	5,8	18,9
Patologie gastrointestinali	17,0	18,9
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	17,0	22,1
Patologie vascolari	4,7	3,3
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	3,5	8,2
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	0,6	2,5
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,6	1,6
Infezioni ed infestazioni	1,8	1,6
Patologie dell'occhio	3,5	0,8
Esami diagnostici	1,2	0,8
Patologie cardiache	0,6	1,6
Patologie del sistema emolinfopoietico	-	1,6
Disturbi psichiatrici	1,8	1,6
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0,6	0,8
Traumatismo	-	0,8
Patologie endocrine	-	0,8
Tumori benigni, maligni e non specificati	-	0,8
Procedure mediche e chirurgiche	0,6	-

[^] 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

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2011
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it>

ALTRI VACCINI UTILIZZATI NEI BAMBINI

Sono state segnalate sospette reazioni avverse pediatriche a seguito della somministrazione di altri vaccini non inclusi nel piano nazionale.

VACCINO CONTRO IL ROTAVIRUS

La vaccinazione contro il rotavirus viene effettuata in alcune regioni italiane e i vaccini disponibili sono il Rotarix ed il Rotateq.

Complessivamente sono pervenute 21 segnalazioni, di cui 7 gravi, a carico del Rotarix e 4 segnalazioni (tutte non gravi) per il Rotateq. La SOC (Tabella 18) delle patologie gastrointestinali è quella maggiormente coinvolta nelle segnalazioni di entrambi i vaccini (13 per Rotarix e 3 per Rotateq). Le reazioni riportate con maggiore frequenza sono la diarrea (7), piressia (7) e iperpiressia (5).

TABELLA 18

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione contro il rotavirus)
Anno 2012

SOC	% segnalazioni [^]
Patologie gastrointestinali	61,9
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	57,1
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	19,0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	9,5
Disturbi psichiatrici	9,5
Patologie vascolari	4,8
Esami diagnostici	4,8

[^] 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

Sono stati inoltre segnalati 3 casi di invaginazione intestinale (Tabella 19) dopo la somministrazione di Rotarix. Un caso si è verificato a distanza di una settimana dalla somministrazione del vaccino, un altro caso dopo dieci giorni dalla somministrazione del vaccino e il terzo caso dopo 5 settimane. In un caso è stata riportata la risoluzione completa, mentre negli altri casi la risoluzione con postumi.

TABELLA 19

Descrizione dei tre casi di invaginazione intestinale, per fascia d'età
Anno 2012

Caso	Età (mesi)	Sesso	Area	Descrizione Reazione	Somministrazione	SM/PA
1	3	M	Centro	Invaginazione	Sospetta Sospetta Sospetta	Rotarix Infanrix Tinset
2	2	M	Centro	Invaginazione dell'intestino	Sospetta Concomitante	Rotarix Prevenar 13
3	7	M	Nord	Invaginazione dell'intestino	Sospetta Concomitante Concomitante	Rotarix Infanrix Hexa Prevenar 13



*Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012*

Nell'ambito della sorveglianza post marketing in tutti in paesi che utilizzano i vaccini contro il rotavirus sono stati osservati degli incrementi limitati di rischio di invaginazione intestinale¹. Per quanto riguarda l'Italia, si è deciso da un lato di monitorare questo segnale e dall'altro di avviare uno studio per stimare l'incidenza di base della invaginazione intestinale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

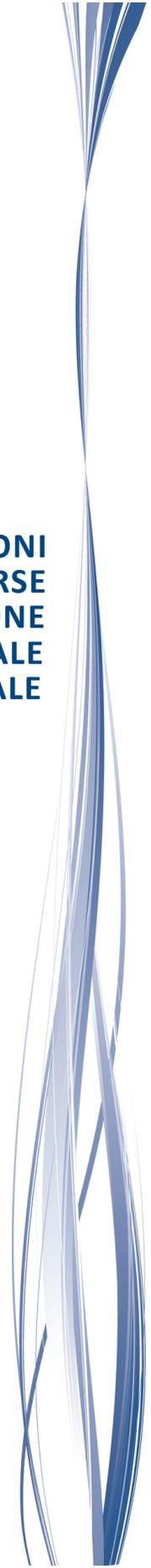
-
1. Rotavirus vaccines WHO position paper-January 2013 Weekly epidemiological record N5,2013,88 49-64
<http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>

VACCINI CONTRO L'EPATITE A E CONTRO L'EPATITE B

Nel 2012 le segnalazioni di reazioni avverse relative a somministrazione di vaccini antiepatite, a prescindere dall'età del vaccinato, sono state 113 di cui 18 gravi (15,9%); il vaccino che ha riportato più segnalazioni è stato l'Havrix (HAV) con 49 segnalazioni totali di cui gravi 5 (10,2%). Per il vaccino Epaxal (HAV) sono state riportate 18 segnalazioni di cui 5 gravi (28%). Le classi SOC più coinvolte sono state: Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (83,7%), Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (30,6%). Le reazioni segnalate con maggior frequenza sono state: febbre, appetito ridotto, pre-sincope, astenia, eruzione cutanea.

Più della metà dei casi segnalati riguarda l'età pediatrica (61 casi) e sono riferiti essenzialmente al vaccino contro l'epatite A (56 casi). Tra queste segnalazioni è riportato un caso di diagnosi di malattia di Kawasaki in un bambino di 1 anno, mentre tra le 5 segnalazioni a vaccino antiepatite B è incluso un caso di crisi tonico-clonica e bradicardia in una bambina di 3 giorni.

**SEGNALAZIONI
DI REAZIONI AVVERSE
DOPO VACCINAZIONE
ANTINFLUENZALE
STAGIONALE**





La vaccinazione contro l'influenza stagionale si effettua tra la metà di ottobre e la fine di dicembre, pertanto le segnalazioni che vengono considerate non sono relative all'anno solare 2012 ma si riferiscono al periodo ottobre 2012 - marzo 2013. Sulla base delle informazioni relative ai ceppi circolanti, l'OMS ha raccomandato per la stagione 2012-2013 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 2012-2013): *"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, inoltre, sono stati 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"*.¹

All'inizio della campagna vaccinale 2012-2013, è venuta meno la disponibilità dei vaccini antinfluenzali di una ditta determinando la ricerca di soluzioni alternative rapidamente percorribili per evitare stati di carenza.² Nello stesso periodo è emersa la problematica degli aggregati proteici dei vaccini antinfluenzali Novartis con conseguente divieto di utilizzo cautelativo³ degli stessi in attesa degli approfondimenti necessari. Divieto che è stato rimosso dopo un paio di settimane.⁴ Benchè la campagna vaccinale non sia stata interrotta, queste problematiche e soprattutto il loro impatto mediatico hanno determinato un rallentamento nelle vaccinazioni antinfluenzali; in mancanza di dati diretti sull'esposizione bisognerà attendere i dati di copertura vaccinale per poter valutare l'effetto sull'esposizione alla vaccinazione.

Per quanto riguarda le segnalazioni si registra un modesto aumento della loro numerosità rispetto alla stagione precedente, che può esser stato condizionato dall'attenzione rivolta dai media alla vaccinazione antinfluenzale ed ai vaccini per i motivi sopra menzionati.

Il numero di segnalazioni riguardanti i vaccini antinfluenzali dal 01/10/2012 al 31/03/2013 è stato di 285 (rispetto a 226 nella stagione 2011-2012). La popolazione maggiormente interessata è stata quella superiore ai 65 anni. Le reazioni gravi sono state il 16,8% del totale, percentuale inferiore rispetto all'anno precedente (Tabella 20). Tra le reazioni avverse gravi sono stati segnalati 7 decessi, rispetto ai 3 della stagione precedente, in pazienti con età compresa tra 79 ed 89 anni, quasi tutti con patologie concomitanti. In 4 di questi 7 decessi è comparsa la febbre il giorno stesso della vaccinazione. È importante precisare che il numero dei decessi è diverso (7 rispetto a 6) da quello riportato nella tabella riassuntiva per ATC (tabella 4), poiché il periodo di riferimento dell'elaborazione delle reazioni avverse osservate dopo vaccinazione antinfluenzale è diverso da quello generale essendo relativo alla stagione antinfluenzale e non all'anno solare. Pertanto questa analisi include anche il caso di un uomo di 88 anni che dopo la vaccinazione antinfluenzale effettuata a novembre 2012, ha presentato un progressivo deterioramento organico con ricovero a distanza di circa due mesi dalla vaccinazione per sospetta sindrome di Guillain Barré; il decesso è avvenuto cinque giorni dopo il ricovero a causa della presenza di una neoformazione polmonare, è considerata possibile anche una genesi paraneoplastica della sintomatologia.

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012

TABELLA 20

Segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini antinfluenzali stagionali
Stagioni 2011/12-2012/13

Età (anni)	Stagione influenzale			
	2011-12		2012-13	
	N. totale	% gravi	N. totale	% gravi
< 2	4	25,0	5	-
2-11	21	9,5	34	20,6
12-17	3	33,3	5	20,0
18-65	82	18,3	102	6,9
> 65	116	23,2	139	23,7
Totale	226	20,3	285	16,8

Dall'analisi delle sospette reazioni avverse per SOC (Tabella 21) risulta un incremento per le patologie sistemiche e relative alla sede di somministrazione; delle patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo; delle patologie vascolari; degli esami diagnostici; delle patologie renali ed urinarie; dei disturbi psichiatrici; dei disturbi del metabolismo e della nutrizione. E' opportuno sottolineare che in tutte queste SOC si osserva una minore percentuale di reazioni gravi rispetto alla stagione precedente. Risultano invece diminuite rispetto alla stagione precedente le patologie del sistema nervoso, patologie del sistema emolinfopoietico, patologie dell'occhio e dell'orecchio e labirinto. Gli eventi avversi più comuni

TABELLA 21

Distribuzione delle segnalazioni per SOC (vaccinazione antinfluenzali stagionali)
Stagioni 2011-12 e 2012-13

SOC	% segnalazioni [^]	
	2011-12	2012-13
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	55,8	58,9
Patologie del sistema nervoso	26,1	22,5
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	22,1	22,5
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	10,2	18,2
Patologie gastrointestinali	9,7	8,4
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	8,0	8,8
Infezioni ed infestazioni	8,0	7,7
Patologie vascolari	4,9	5,6
Patologie cardiache	4,0	2,8
Patologie del sistema emolinfopoietico	3,5	1,8
Patologie dell'occhio	2,7	0,4
Patologie dell'orecchio e del labirinto	2,7	1,4
Esami diagnostici	0,9	2,1
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1,8	1,1
Disturbi del sistema immunitario	0,9	0,7
Patologie renali ed urinarie	0,9	2,8
Disturbi psichiatrici	0,4	2,5
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0,4	1,8
Patologie epatobiliari	0,4	-
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

sono stati piressia (17,5%), iperpiressia (6%) cefalea (7%), mialgia (7% nel 2012 vs 3,6% nel 2010 e 3,1% nel 2011), eritema (6,7%), astenia (6,3% nel 2012 vs 5,5% nel 2010 e 3,5% nel 2011) dermatite (6%), artralgia (4,6%).

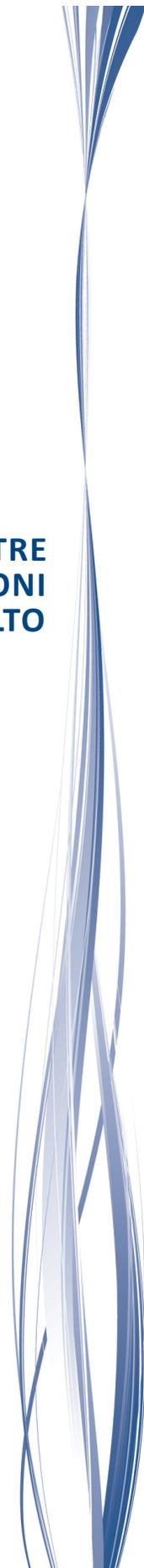
Sono stati segnalati 7 casi di sospetta GBS; nella stagione precedente i casi di GBS erano stati 6.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV 2012-2014) www.salute.gov.it
2. Comunicati stampa del Ministero della Salute (208)
http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=comunicatistampa&anno=2012&comunicati.page=2
3. Divieto di utilizzo Vaccini influenzali della ditta Novartis Vaccines and Diagnostics
[http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/attualita/tutte?page=10&filter\[value\]\[year\]=2012](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/attualita/tutte?page=10&filter[value][year]=2012) (25/10/2012)
4. Vaccini antiinfluenzali: a seguito esito indagini rimosso divieto di utilizzo
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/vaccini-antiinfluenzali-seguito-esito-indagini-rimosso-divieto-di-utilizzo-0> (09/11/2012)



ALTRE VACCINAZIONI NELL'ADULTO





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.

VACCINI TETANICI

Nel 2012 sono state riportate 129 segnalazioni, di cui 8 gravi (6,2%); a queste vanno aggiunte 29 segnalazioni inserite per principio attivo.

Il vaccino che ha riportato più segnalazioni è stato il Diftavax, DT (47); le classi SOC più coinvolte sono state: patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (80,9%), patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (27,7%) e patologie del sistema nervoso (19,1%), i PT maggiormente segnalati sono stati la cefalea e la parestesia.

Per il vaccino Triaxis, DTP ci sono state 26 segnalazioni di reazione avversa, di cui 2 gravi (7,7%); le classi SOC che hanno riportato più segnalazioni sono state: patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (73,1%), Patologie del sistema nervoso (34,6%) e Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (23,1%). I due casi gravi sono dovuti a Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (reazione locale, reazione cutanea diffusa) e Patologie del sistema nervoso (cefalea, stato di agitazione, iperpiressia), entrambi i casi si sono risolti completamente.

VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA 23-VALENTE (PNEUMOVAX)

Le segnalazioni relative alla vaccinazione contro lo pneumococco con vaccino 23-valente nella popolazione adulta ed anziana sono state 38, di cui 2 casi gravi (5,3%) ed uno ad esito fatale. In oltre la metà dei casi i pazienti avevano un'età uguale o superiore a 65 anni. L'84% delle reazioni segnalate afferiscono alle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e oltre il 26% alle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Il progressivo aumento del numero di edemi estesi fino all'interessamento da un'articolazione all'altra, osservato negli anni precedenti, in particolare in occasione della rivaccinazione, mostra un decremento nel corso del 2012. Questo andamento è dovuto probabilmente alla riduzione dell'esposizione (dimezzamento delle dosi vendute nel 2012 rispetto al 2011) e all'introduzione dell'indicazione alla somministrazione del vaccino antipneumococcico polisaccaridico coniugato 13-valente nelle persone di età superiore a 50 anni. L'utilizzo del vaccino antipneumococcico 23-valente risente dell'iporesponsività e di una maggiore reattogenicità alla rivaccinazione nei soggetti immunocompetenti e di una efficacia non dimostrata contro la malattia invasiva da pneumococco nei soggetti ad alto rischio di contrarre la malattia o nei soggetti immunodepressi.^{1,2}

VACCINO CONTRO LA FEBBRE GIALLA

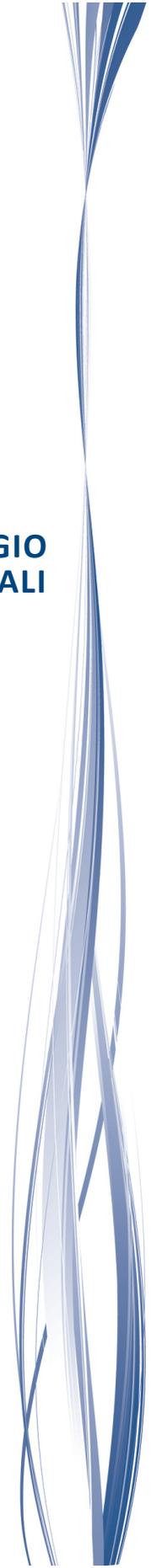
Nel 2012 sono state riportate 19 segnalazioni di sospette reazioni avverse, di cui due gravi (10,5%), a seguito di somministrazione del vaccino contro la febbre gialla. Le reazioni riportate più frequentemente sono state la piressia (7), l'astenia (4), la cefalea (3) e la mialgia (3). Le due segnalazioni gravi si riferiscono a un caso di convulsioni ed ipertemia insorti in un uomo di 31 anni poco dopo la co-somministrazione del vaccino contro la febbre gialla e di un vaccino HVA e a un caso di neurite osservato in una donna di 59 anni dopo co-somministrazione di tre vaccini (febbre gialla, HVA e DTP).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Weekly Epidemiological Record n. 42, 2008, 83, 373 – 384
2. Weekly Epidemiological Record n. 14, 2012, 87, 129 – 144



MONITORAGGIO DEI SEGNALI





In questa edizione del Rapporto è stato introdotto un capitolo sull'analisi dei segnali dei vaccini. L'analisi dei segnali viene condotta periodicamente (sono previste due riunioni plenarie per anno alternate da due riunioni in audioconferenza) da un gruppo di lavoro con competenze multidisciplinari che, a maggio 2013, risulta essere rappresentato da referenti provenienti da 19 Regioni e Province Autonome del territorio nazionale (Appendice 4).

Per l'analisi dei segnali sono state definite le modalità di lavoro (descritte anche nei precedenti Rapporti sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2009-2010 e 2011) attraverso l'elaborazione di un protocollo operativo e sono stati condivisi gli strumenti di lavoro, incluso l'accesso al database della RNF per la visibilità e l'analisi dei casi segnalati. L'analisi è articolata in più fasi e prevede inizialmente il calcolo della disproporzionalità delle coppie vaccino-evento all'interno dell'intero database per identificare quantitativamente potenziali segnali. Viene quindi calcolato il Proportional Reporting Ratio (PRR), che è il rapporto tra la proporzione di un particolare evento avverso segnalato in associazione ad un vaccino e la proporzione dello stesso evento segnalato in associazione a tutti gli altri vaccini nel database. Più alto è il valore del PRR più alta è la disproporzione, indicando una potenziale associazione causale tra il vaccino e l'evento avverso segnalato. L'alto valore del PRR e il suo andamento nel tempo non sono però sufficienti a confermare un segnale. I criteri per la selezione dei segnali includono il numero totale dei casi segnalati, la gravità (secondo le definizioni previste nel Decreto Legislativo 219/2006) e la notorietà dell'evento, la sua rilevanza e il potenziale impatto sulla salute pubblica, il numero e il tipo di pazienti esposti al rischio. Fondamentale in ogni modo è la valutazione successiva che prevede in primo luogo la revisione dei singoli casi segnalati.

Al termine delle valutazioni si possono definire tre categorie di segnali:

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

Di seguito vengono presentati tre segnali per i quali è stato effettuato un approfondimento.

PORPORA DI HENOCH-SCHÖNLEIN E VACCINO MORBILLO-PAROTITE-ROSOLIA

SINTESI DEI CASI

Al 31/12/2012 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) risultano inserite complessivamente nel corso degli anni 11 segnalazioni che riportano l'insorgenza di porpora di Henoch-Schönlein (HSP) dopo somministrazione di vaccini morbillo-parotite-rosolia (MPR) [PRR=4 (CI 95%: 1,9-8,3)]. I casi sono riassunti nella tabella 22.

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012

TABELLA 22
Casi di HSP segnalati dopo vaccini MPR

Età (anni) /sesso	Tempo di insorgenza (giorni)	Vaccino sospetto	Vaccini/farmaci co-somministrati	Esito	Regione
8 / M	0	Morupar	-	Non disponibile	Lazio
8 / F	10	Morupar	-	Miglioramento	Piemonte
5 / F	2	MMRii	Infanrix	Non disponibile	Lombardia
5 / F	6	Priorix	Infanrix	Miglioramento	Sardegna
5 / F	0	Priorix	Infanrix	Non disponibile	Calabria
5 / F	13	Priorix	Tetravac	Risoluzione	Lombardia
1 / M	14	Priorix	Cefixoral	Risoluzione	Veneto
5 / M	1	MMRVaxpro	Tetravac	Risoluzione	Lombardia
6 / M	14	Priorix	Polioboostrix	Risoluzione	Veneto
6 / F	3	Priorix	Polioboostrix	Risoluzione	Lazio
6 / F	34	Priorix	Tetravac	Miglioramento	Lazio

Nella RNF risulta una ulteriore segnalazione di HSP insorta in una bambina di 5 anni il giorno successivo la somministrazione di MMRVaxpro e del vaccino DTP-IPV Polioboostrix, nella quale segnalatore ha indicato il vaccino MMRVaxpro come concomitante.

Estendendo l'analisi anche ai vaccini tetravalenti MPRV, è presente un caso grave di HSP insorta in una bambina di 4 anni 15 giorni dopo la vaccinazione con Priorix Tetra. La bambina ha presentato febbre, risoltasi nell'arco di 24 ore, circa 10 giorni dopo la vaccinazione. Dopo 6 giorni è stata condotta al Pronto Soccorso a causa di lesioni ecchimotiche e petecchiali agli arti inferiori e di dolori articolari diffusi agli arti inferiori. La paziente è stata ricoverata, sottoposta a trattamento corticosteroidico e dimessa 5 giorni dopo, in seguito alla risoluzione della sintomatologia, con diagnosi di HSP.

VALUTAZIONE DEL SEGNALE

La HSP è una forma di vasculite leucocitoclastica non trombocitopenica caratterizzata dalla deposizione di immunocomplessi-IgA nei piccoli vasi della cute, del tratto gastrointestinale, dei reni e delle articolazioni. Si manifesta prevalentemente in età pediatrica, con un rapporto maschi/femmine di 2 a 1 ed un'incidenza di circa 10 casi per 100.000 bambini/anno¹. La malattia è stata correlata all'esposizione a numerosi allergeni, tra cui cibi, punture d'insetto, esposizione al freddo, farmaci, quali ampicillina, eritromicina, penicillina, chinidina, e ad agenti infettivi, quali Streptococco beta-emolitico di Gruppo A, *Mycoplasma*, *Yersinia*, adenovirus, Epstein-Barr virus, parvovirus, varicella. La HSP è stata associata anche alla somministrazione di alcuni vaccini, tra cui il vaccino antinfluenzale²⁻⁷, il vaccino meningococcico⁸⁻¹¹, il vaccino anti-epatite A¹² ed il vaccino anti-epatite B¹³. Inoltre, sono stati pubblicati 2 casi di HSP correlati alla somministrazione di vaccini contenenti morbillo^{14, 15}.

Shu et al.¹⁶ hanno riportato 28 casi di HSP su 14,3 milioni di dosi di vaccini contenenti morbillo somministrate in una campagna vaccinale effettuata in Cina nel periodo 2007-2008, pari a 13 casi/3,98 milioni di dosi nel 2007 e 15 casi/10,32 milioni di dosi nel 2008. Escludendo 3 casi di HSP, nei quali l'insorgenza della sintomatologia è stata preceduta da infezioni delle alte vie respiratorie, il tasso di segnalazione complessivo è risultato di 1,96 casi/milione di dosi.

Patja et al.¹⁷ hanno riportato 2 casi di HSP su 73 reazioni allergiche gravi dopo vaccinazione MPR osservate in Finlandia nel periodo 1982-1996, durante il quale sono state somministrate 2,99 milioni di dosi di vaccino MMRII, pari ad un tasso di segnalazione di 0,7 casi/milione di dosi.

Al 15/04/2013 nel database del Vaccine Adverse Event Reporting System degli Stati Uniti risultano 42 casi codificati come HSP associati alla somministrazione di vaccini MPR, 31 dei quali (73,8%) nella fascia di età 1-5 anni¹⁸.

La verifica del rapporto causa-effetto risulta complicata dalla somministrazione contemporanea di altri vaccini e in un caso dall'assunzione concomitante di cefixima, per i quali non può essere escluso un coinvolgimento nella manifestazione di HSP. Inoltre, una completa valutazione in 5 casi è stata limitata dall'assenza di informazioni cliniche di follow-up.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di MMRvaxpro¹⁹ riporta genericamente "porpora" e "vasculiti" con frequenza non nota nella sezione "effetti indesiderati", mentre negli RCP di Priorix e Priorix Tetra^{20,21} non riportano tali eventi.

Nel 2013 il segnale sarà tenuto sotto monitoraggio e rivalutato semestralmente in base a quanto emergerà dall'analisi della RNF e della letteratura.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med.* 2002;69(suppl 2):S1187-S1189.
2. Patel U, Bradley JR, Hamilton D. Henoch-Schönlein purpura after influenza vaccination. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6639):1800.
3. Mormile R, D'Alterio V, Treccagnoli G, Sorrentino P. Henoch-Schönlein purpura with antiphospholipid antibodies after influenza vaccination: how fearful is it in children? *Vaccine.* 2004 16;23(5):567-8.
4. Watanabe T, Onda H. Henoch-Schönlein purpura with antiphospholipid antibodies following an influenza vaccination. *Pediatr Nephrol.* 2001 May;16(5):458-9; discussion 460-2.
5. Lohse A, Michel F, Auge B, Toussiro E, Wendling D. Vascular purpura and cryoglobulinemia after influenza vaccination. Case-report and literature review. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999;66(6):359-60.
6. Pimentel MI, Vasconcellos Ede C, Cerbino-Neto J. Henoch-Schönlein purpura following influenza A H1N1 vaccination. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011;44(4):531.
7. Watanabe T. Henoch-Schönlein purpura following influenza vaccinations during the pandemic of influenza A (H1N1). *Pediatr Nephrol.* 2011;26(5):795-8.
8. Courtney PA, Patterson RN, Lee RJ. Henoch-Schönlein purpura following meningitis C vaccination. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(3):345-346.
9. Goodman MJ, Nordin JD, Belongia EA, Mullooly JP, Baggs J. Henoch-Schönlein purpura and polysaccharide meningococcal vaccine. *Pediatrics.* 2010;126(2):e325-9.
10. Sexton K, McNicholas A, Galloway Y, Radke S, Kieft C, Stehr-Green P, Reid S, Neutze J, Drake R. Henoch-Schönlein purpura and meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child.* 2009;94(3):224-6.
11. Lambert EM, Liebling A, Glusac E, Antaya RJ. Henoch-Schönlein purpura following a meningococcal vaccine. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):e491.
12. Jariwala S, Vernon N, Shliozberg J. Henoch-Schönlein purpura after hepatitis A vaccination. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(2):180-1.
13. Chave T, Neal C, Camp R. Henoch-Schönlein purpura following hepatitis B vaccination. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(3):179-181.
14. Mastroiacovo P. [Measles vaccination and Schönlein-Henoch purpura]. *Minerva Pediatr.* 1976;28(25):1591.
15. Ozaki T, Miwata H, Kodama H, Matsui Y, Asano Y. Henoch-Schönlein purpura after measles immunization. *Acta Paediatr Jpn.* 1989;31(4):484-6.
16. Shu M, Liu Q, Wang J, Ao R, Yang C, Fang G, Wan C, Guo W. Measles vaccine adverse events reported in the mass vaccination campaign of Sichuan province, China from 2007 to 2008. *Vaccine.* 2011;29(18):3507-10.
17. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJT, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1127-1134.
18. United States Department of Health and Human Services (DHHS), Public Health Service (PHS), Centers for Disease Control (CDC) / Food and Drug Administration (FDA), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990 - last month, CDC WONDER On-line Database Accessed at <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> on Apr 15, 2013 5:38:39 AM.
19. <http://www.farmadati.it/BDOL/SchedaDesc.aspx?minsaf=037172119>.
20. <http://www.farmadati.it/BDOL/SchedaDesc.aspx?minsaf=034199075>.
21. <http://www.farmadati.it/BDOL/SchedaDesc.aspx?minsaf=038200059>.

ANEMIA EMOLITICA E VACCINI ANTI-INFLUENZALI

SINTESI DEI CASI

Al 31/12/2012 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) risultano inserite complessivamente nel corso degli anni 9 casi di anemia emolitica riferiti a vaccini anti-influenzali [PRR=13.9 (CI95%: 5,0-39,2)].

Di seguito sono sintetizzate le principali informazioni riferibili ai suddetti casi di anemia emolitica insorta successivamente alla vaccinazione influenzale (Tabella 23).

TABELLA 23

Casi di anemia emolitica segnalati dopo vaccini antinfluenzali

Età (anni) /sesso	Tempo di insorgenza (giorni)	Vaccino sospetto	Gravità	Esito	Vaccini/farmaci co-somministrati
77/F	6	Influsplit	Non definito	Non ancora guarito	Acido acetilsalicilico, Metoprololo
70/M	2	Fluarix	Ospedal.	Miglioramento	Carbocisteina
83/F	2	Fluad	Ospedal.	Miglioramento	Nessuno
86/M	2	Agrippal S1	Pericolo di vita	Non ancora guarito	Nitroglicerina, Atorvastatina, Isosorbide mononitrato, Losartan [#] , Esomeprazolo [§]
73/M	7	Adiugrip	Decesso	Decesso	No
74/F	3	Fluad	Decesso	Decesso	Ramipril*, Atenololo, Acido acetilsalicilico
2/M	12	Inflexal V	Ospedal.	Miglioramento	Nessuno
58/F	6	Vaxigrip	Pericolo di vita	Non disponibile	Metoprololo, Prazepam Furosemide/Spironolattone**
65/F	16	Vaxigrip	Ospedal.	Risoluzione con postumi	Lansoprazolo [°] , Acido folico, Insulina umana, Ramipril*, Levotiroxina, Allopurinolo***

Losartan può causare anemia, anche se a frequenza non nota;

§ Esomeprazolo è stato associato alla comparsa di alterazioni del sangue e del sistema linfatico, quali: leucopenia, trombocitopenia (frequenza rara) e agranulocitosi e pancitopenia (frequenza molto rara);

* per il Ramipril la reazione avversa è indicata in RCP come "molto rara" e possibilmente associata a carenza di G6PDH;

** Furosemide/Spironolattone può determinare alterazioni del quadro ematico: in casi rari anemia emolitica, leucopenia, agranulocitosi o anemia aplastica; occasionalmente si può verificare trombocitopenia;

*** in caso di somministrazione di Allopurinolo agranulocitosi, anemia aplastica, trombocitopenia sono riportati come eventi molto rari; inoltre sono riportati casi molto rari di trombocitopenia, agranulocitosi e anemia aplastica, particolarmente in soggetti con insufficienza renale e/o epatica; ciò determina la necessità di prestare particolare attenzione a questo gruppo di pazienti;

° Lansoprazolo può causare alterazioni del sangue e del sistema linfatico e raramente anemia.

I due casi in tabella 23 associati al vaccino Fluad sono stati pubblicati in un lavoro scritto da personale del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Toscana¹.

Il primo caso è relativo ad una donna di 83 anni che a distanza di 2 giorni dalla somministrazione del vaccino aveva manifestato iperpiressia persistente, poliartralgia e ipostenia agli arti inferiori. La sintomatologia clinica e l'esito degli esami laboratoristici effettuati avevano consentito di porre diagnosi specifica di anemia emolitica autoimmune. La paziente è stata trattata con corticosteroidi ad alte dosi e immunoglobuline, con conseguente miglioramento delle condizioni cliniche.

Il secondo caso si riferisce ad una donna di 74 anni che 3 giorni dopo la somministrazione del vaccino influenzale aveva manifestato un grave dolore addominale ed astenia. Anche in questo caso, la sintomatologia clinica e l'esito degli esami laboratoristici effettuati avevano

consentito di porre diagnosi specifica di anemia emolitica autoimmune. La paziente è stata trattata con corticosteroidi, terapia reidratante e trasfusioni ematiche, ma è deceduta 48 ore dopo l'ospedalizzazione a seguito delle complicanze dell'anemia emolitica autoimmune.

VALUTAZIONE DEL SEGNALE

Le tipologie di vaccini influenzali somministrati precedentemente alla comparsa di anemia emolitica comprendono vaccini preparati con virus frammentati inattivati, cosiddetti vaccini "split", (4 segnalazioni di cui 2 riferite alle specialità medicinali Vaxigrip®, 1 a Influsplit® e 1 a Fluarix®), vaccini preparati con antigene di superficie (1 segnalazione da Agrippal S1®) e vaccini adiuvati (4 segnalazioni riferite 2 a Fluad®, 1 ad Adiugrip® ed 1 ad Inflexal V®). In tutte le schede di segnalazione analizzate, i vaccini influenzali erano indicati quali unici farmaci sospettati in relazione con l'evento avverso. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle specialità medicinali indicate quali sospette, l'anemia emolitica non è riportata fra le possibili reazioni avverse.

Nelle schede di segnalazione di 4 soggetti è riportata la concomitante somministrazione di farmaci per i quali la reazione avversa, seppur rara, è possibile (vedi note alla tabella 23).

Nella Banca Dati Micromedex® si rileva la possibilità di reazioni ematologiche successive alla somministrazione di vaccini anti-influenzali: tali reazioni comprendono leucopenia e trombocitopenia. Tuttavia le conclusioni di uno studio prospettico condotto su pazienti anziani non riportano significative variazioni a carico di emoglobina, neutrofili, monociti, eosinofili o piastrine successivamente alla vaccinazione influenzale².

Gli autori dell'articolo pubblicato¹ sui due casi di anemia emolitica segnalati in Italia dopo immunizzazione con preparato anti-influenzale adiuvato con MF59, affermano che il breve lasso di tempo intercorso tra la vaccinazione e la comparsa dei sintomi (2 e 3 giorni) sarebbe fortemente indicativo di una relazione causale fra i due eventi. Inoltre il ruolo delle principali cause alternative di anemia emolitica autoimmune risulterebbe altamente improbabile, dal momento che le analisi ematiche e la diagnostica per immagini avevano escluso la presenza di infezioni virali e tumori maligni. Tuttavia, gli stessi autori, concludono che i dati disponibili non consentirebbero di escludere il possibile contributo di altre malattie infettive, in particolare nel caso del primo paziente che, insieme al quadro di anemia emolitica autoimmune, aveva mostrato segni clinici e di laboratorio compatibili con un'attività infiammatoria di possibile origine infettiva (iperpiressia, leucopenia, aumento della velocità di sedimentazione degli eritrociti e della proteina C-reattiva). Inoltre, relativamente ai farmaci assunti dal secondo paziente, occorre sottolineare che l'anemia emolitica è stata descritta nei pazienti trattati con Acido acetil salicilico ed è riportata fra le reazioni avverse al Ramipril.

In letteratura è reperibile, inoltre, un terzo caso di anemia emolitica autoimmune, inserita nell'ambito di un caso di sindrome di Evans verificatasi in epoca successiva alla somministrazione del vaccino influenzale³.

La sindrome di Evans, descritta per la prima volta nel 1951, è una patologia rara definita dalla combinazione, simultanea o sequenziale, di trombocitopenia immune e anemia emolitica autoimmune, caratterizzata da un decorso di cronicità con successive esacerbazioni e

remissioni. Il caso riportato in letteratura si riferisce ad un uomo di 50 anni che avrebbe sviluppato la reazione 4 giorni dopo l'immunizzazione con vaccino influenzale. Il miglioramento del suo quadro clinico si è avuto dopo trattamento orale con prednisone e iniezione intravenosa di immunoglobuline. Secondi gli autori, il meccanismo del mimetismo molecolare potrebbe essere alla base del verificarsi della malattia autoimmune.

La conclusione degli autori è comunque rassicurante rispetto alla sicurezza del preparato antinfluenzale. Infatti, il vaccino stagionale per l'influenza è tra quelli più utilizzati nel mondo, con milioni di persone immunizzate ogni anno. Nonostante questo larghissimo uso, sono reperibili in letteratura solo pochi casi di reazione avverse ematologiche successive alla somministrazione del vaccino. La rarità di questi eventi supporterebbe, quindi, la sicurezza dei vaccini anti-influenzali.

In conclusione, alla luce di quanto sopra riportato si può affermare che l'anemia emolitica che si manifesta successivamente alla vaccinazione influenzale, è indubbiamente un fenomeno raro. Peraltro il meccanismo fisiopatologico causa di sviluppo di anemia emolitica autoimmune non è ancora noto e la maggior parte delle sindromi anemiche di questa natura sono definite come idiopatiche.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Montagnani et al.: Autoimmune hemolytic anemia following MF59-adjuvanted influenza vaccine administration: a report of two cases. *The Annals of Pharmacotherapy* 2011; 45:e8
2. Cummins D, Wilson ME, Foulger KJ, et al: Haematological changes associated with influenza vaccination in people aged over 65: case report and prospective study. *Clin Lab Haem* 1998; 20:285-287
3. Shlamovitz G. Z. and Johar S.: A case of Evans' syndrome following influenza vaccine. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 44, No. 2, pp. e149-e151, 2013

STRABISMO E VACCINO ESAVALENTE

SINTESI DEI CASI

Al 31/12/2012 nel database della rete nazionale di FV (RNF) risultano inseriti nel corso degli anni 25 casi di strabismo associati a vaccini e 16 di questi sono riferiti alla somministrazione del vaccino esavalente (Tabella 24).

Si tratta di 9 segnalazioni in cui la paziente era una femmina e 7 in cui lo strabismo è comparso in maschi. L'intervallo di tempo tra la vaccinazione e lo strabismo variava da 1 giorno, nella maggior parte dei casi, a 17 giorni in un unico caso. In 7 casi l'evento è insorto dopo la prima dose, in 6 dopo la seconda e in 3 dopo la terza. Lo strabismo rappresenta l'unico evento segnalato in sette soggetti. La sospetta reazione avversa è stata considerata non grave in undici casi, grave in quattro per ospedalizzazione mentre in un soggetto lo strabismo, inserito in un quadro sintomatologico più ampio con compromissione neurologica ed epatica, ha preceduto il decesso della paziente, verificatosi quattro giorni dopo la vaccinazione, con riscontro di una patologia metabolica congenita all'esame autoptico.

Per quanto riguarda l'esito della manifestazione (tabella 24), in sei casi questa si è completamente risolta ed è stato segnalato un pieno recupero in un intervallo di tempo variabile da 24 ore a quattro mesi; in tre pazienti la reazione risultava comunque in miglioramento e in altri tre era invariata al momento della segnalazione.

TABELLA 24

Casi di strabismo segnalati dopo vaccinazione con esavalente

Età (anni) /sesso	Tempo di insorgenza (giorni)	Vaccino sospetto	Dose	Vaccini concomitanti	Gravità	Esito
F /12	0	Infanrix Hexa	1	-	no	Non disponibile
M/2	1	Hexavac	1	-	si	Risoluzione completa
F /3	1	Infanrix Hexa	1	pneumococcico	si	Miglioramento
F /3	5	Infanrix Hexa	1	-	no	Non ancora guarito
F /2	0	Infanrix Hexa	1	pneumococcico	no	Risoluzione completa
M /72	11	Esavalente	1	-	no	Risoluzione completa
F/3	0	Infanrix Hexa	1	-	si	Decesso per complicanze di patologia congenita
F /5	17	Hexavac	2	-	si	Miglioramento
F /4	0	Infanrix Hexa	2	-	no	Non disponibile
M/5	0	Infanrix Hexa	2	pneumococcico	no	Risoluzione completa
M/5	0	Infanrix Hexa	2	-	no	Risoluzione completa
F /4	1	Infanrix Hexa	2	pneumococcico	no	Risoluzione completa
F /5	1	Infanrix Hexa	2	-	no	Non disponibile
M/12	2	Infanrix Hexa	3	meningococcico	si	Non ancora guarito
M /12	1	Infanrix Hexa	3	-	no	Miglioramento
M /12	2	Infanrix Hexa	3	meningococcico	no	Non ancora guarito

In quattro casi il vaccino esavalente è stato somministrato in concomitanza con il vaccino pneumococcico e in due casi con il vaccino meningococcico. Per nessuno dei due vaccini è nota una possibile correlazione causale con lo strabismo. La diagnosi di strabismo è stata solo in alcuni casi confermata con una visita oculistica.

Altri tre casi di deviazione oculare o convergenza oculare sono stati associati temporalmente alla vaccinazione con l'esavalente e due di questi potrebbero essere considerati, in base alla descrizione della manifestazione, come casi di strabismo (Tabella 25).

TABELLA 25

Altri casi di deviazione o convergenza oculare

Età (anni) /sesso	Tempo di insorgenza (giorni)	Vaccino sospetto	Dose	Vaccini concomitanti	Gravità	Esito
M/3	0	Hexavac	1	-	no	Risoluzione completa
M/2	0	Infanrix Hexa	-	pneumococcico	si	Risoluzione completa
M/3	0	Infanrix Hexa	2	pneumococcico	no	Risoluzione completa

Attualmente nessun caso di strabismo associato al vaccino esavalente è stato pubblicato in letteratura.

VALUTAZIONE DEL SEGNALE

Lo strabismo è una patologia relativamente comune nella popolazione pediatrica e riguarda circa il 4% dei bambini¹. Viene definito strabismo qualsiasi condizione di disallineamento degli assi oculari, con conseguente impossibilità della visione binoculare. A seconda della deviazione che l'occhio assume, si possono distinguere varie forme di strabismo, ma lo strabismo convergente ne rappresenta la forma più frequente (80% dei casi).

Tale disturbo può essere congenito o presentare insorgenza più o meno tardiva; può inoltre essere costantemente presente o evidenziarsi solo in alcuni momenti della giornata, a carico di un solo occhio o entrambi, alternativamente.

Lo strabismo può essere legato a difetti refrattivi o risultare secondario ad altre patologie, ma nella maggioranza dei casi non è possibile riconoscerne una causa (strabismo "idiopatico"). Fattori che possono influenzarne la comparsa sono la presenza di familiarità per strabismo, di anomalie oculari, di difetti refrattivi non corretti; meno frequentemente, lo strabismo è conseguenza della paresi di uno dei muscoli oculari, di patologie del sistema nervoso centrale (ad esempio, nel contesto di paralisi cerebrali infantili o di cromosomopatie) o della paresi di uno dei tre nervi cranici (III, IV, VI) responsabili della motilità oculare.

Il vaccino esavalente è il vaccino più utilizzato per l'immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite ed *Haemophilus influenzae tipo b*. Il calendario vaccinale nazionale raccomanda la somministrazione di questo vaccino in tre dosi al 3°, 5° e 11-13° mese di età del bambino. Il vaccino viene somministrato con iniezione intramuscolare spesso in concomitanza con il vaccino pneumococcico ma con due iniezioni separate in arti opposti. Il vaccino esavalente è il vaccino più segnalato in Italia e gli eventi avversi maggiormente riportati sono: pianto, reazioni locali in sede di iniezione, ipotonia, vomito, irrequietezza.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) alla voce "Effetti Indesiderati" non riporta lo strabismo come reazione avversa.

La paralisi benigna del nervo oculomotore (VI nervo cranico) nei bambini è in molti casi idiopatica, ma talora è stata associata ad infezioni virali o a vaccinazione. In letteratura sono riportati diversi case reports di paralisi del nervo oculomotore dopo immunizzazione. La paralisi benigna del VI nervo cranico è descritta in un caso dopo la vaccinazione contro l'influenza², in un altro caso dopo aver ricevuto il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) o in seguito a vaccinazione contro difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite³⁻⁵. Un caso italiano, inserito in RNF, riporta un episodio di strabismo convergente in un bambino di 20 mesi avvenuto venti giorni dopo il vaccino MPR. Gli esami neurologici hanno confermato la paralisi del III nervo cranico che ha coinvolto solamente l'occhio sinistro⁶. Nella maggior parte dei casi queste forme di paralisi si sono risolte spontaneamente e completamente nel giro di pochi mesi.

Alcuni studi confermano che in età pediatrica le paralisi dei nervi cranici responsabili della motilità oculare possono insorgere in seguito a traumi o essere di natura infiammatoria, come conseguenza di infezioni batteriche o virali, ma restano "idiopatici" molti casi in cui l'esordio dello strabismo è concomitante ad eventi febbrili intercorrenti che non inducono lesioni documentabili a carico del sistema nervoso. Sono peraltro noti casi di strabismo correlati ad eventi stressanti aspecifici. Nonostante tali segnalazioni siano presenti in letteratura e nelle banche dati della farmacovigilanza, non è noto se e con quale meccanismo i vaccini possano portare a strabismo.

Per i vaccini con virus vivi a nota natura neurotropica (ad es. morbillo-parotite-rosolia)⁴, è possibile ipotizzare l'insorgenza di disturbi neurologici a seguito della vaccinazione. Più difficile è spiegare il meccanismo con cui vaccini uccisi, come l'esavalente, possano indurre la

comparsa di strabismo, se non come aspecifico evento stressante. In tali casi non si esclude una predisposizione genetica, che potrebbe aumentare la suscettibilità a paralisi dei nervi cranici⁷ o a disturbi funzionali del sistema oculomotore.

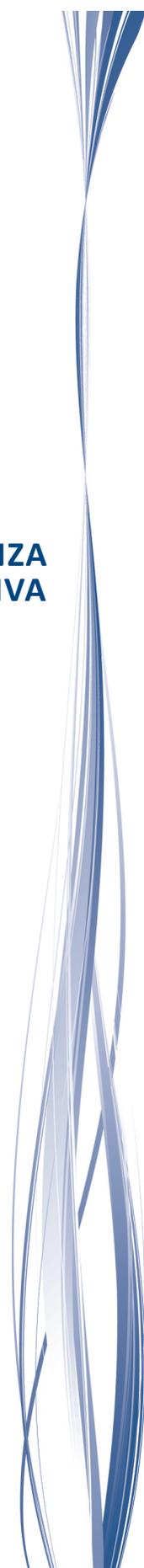
Pur in presenza di sporadiche segnalazioni, a fronte di una elevata frequenza della patologia in età pediatrica, l'analisi delle singole schede suggerisce di proseguire l'osservazione per l'evento "strabismo" riferito al vaccino esavalente valutando eventuali notifiche future, al fine di verificare se un nesso causale possa sussistere

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Mohny BG. Common Forms of Childhood Strabismus in an Incidence Cohort. *American Journal Of Ophthalmology*. 2007;144:465-467
2. Leiderman YI. et al. Recurrent isolated sixth nerve palsy after consecutive annual influenza vaccinations in a child. *American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2009 Jun;13(3):317-8
3. McCormick A. et al. Recurrent sixth nerve palsy following measles mumps rubella vaccination. *Eye (Lond)*. 2001 Jun;15(Pt 3):356-7.
4. Werner DB et al. Benign recurrent sixth nerve palsies in childhood secondary to immunization or viral illness. *Archives of Ophthalmology*. 1983;101:607-8.
5. Sturm V and Schöffler C. Long-term follow-up of children with benign abducens nerve palsy. *Eye (Lond)* 2010 Jan;24(1):74-8
6. Manzotti F. et al. Partial third nerve palsy after Measles Mumps Rubella vaccination. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010 Sep 10;36:59
7. Cheng et al. Recurrent 6th nerve palsy in a child following different live attenuated vaccines: case report. *BMC Infectious Diseases* 2012,12:105



SORVEGLIANZA ATTIVA





Vengono di seguito presentati i risultati o gli aggiornamenti delle iniziative di sorveglianza attiva in corso nel 2012 relativamente ai vaccini.

SORVEGLIANZA DELLA SICUREZZA DI FARMACI E VACCINI E VALUTAZIONE DELLA EFFICACIA DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NEL PREVENIRE CASI GRAVI NEI BAMBINI: RISULTATI DI DUE STAGIONI INFLUENZALI

La presentazione dello studio come progetto multiregionale di farmacovigilanza attiva ha consentito di continuare lo studio sulla sicurezza dei farmaci in pediatria e di approfondire la valutazione della efficacia e della sicurezza del vaccino contro l'influenza stagionale, su cui esistono pochi dati in età pediatrica.

I risultati riportati nel presente rapporto si riferiscono al periodo compreso tra l'autunno 2011 e la primavera 2013.

Lo studio si proponeva i seguenti obiettivi:

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

POPOLAZIONE IN STUDIO

Sono stati arruolati nello studio tutti i bambini ricoverati tramite Pronto Soccorso per alcune condizioni cliniche acute nelle stagioni influenzali 2011-2012 e 2012-2013.

In accordo con gli obiettivi indicati, lo studio è stato articolato in tre distinte modalità di sorveglianza:

- La prima relativa ai bambini di età compresa **TRA 31 GIORNI E 18 ANNI** ricoverati tramite Pronto Soccorso per alcune condizioni cliniche acute, indipendentemente dalla precedente esposizione a farmaci e/o vaccini. Le condizioni oggetto dello studio sono state le seguenti: **PIASTRINOPENIE; LESIONI ESOFAGO-GASTRODUODENALI; PROBLEMI NEUROLOGICI; MALATTIE MUCO-CUTANEE NON INFETTIVE E VASCULITI.**
- La seconda relativa ai bambini di età compresa **TRA 6 MESI COMPIUTI E 18 ANNI** ricoverati tramite Pronto Soccorso per una infezione delle vie respiratorie compatibile con una **SINDROME INFLUENZALE (ILI: INFLUENZA LIKE ILLNESS)**, indipendentemente dalla precedente esposizione a farmaci e/o vaccini.
- La terza sorveglianza relativa ai bambini di età compresa tra 31 giorni e 18 anni ricoverati tramite Pronto Soccorso per condizioni cliniche acute, differenti dai quattro gruppi di patologie sopracitate, considerate come **SOSPETTE REAZIONE AVVERSE A FARMACI E/O VACCINI** dal medico di Pronto Soccorso.

Particolare attenzione è stata rivolta ai ricoveri per diagnosi compatibili con le AESI (Adverse Events of Special Interest) quali: neuriti, convulsioni, encefaliti, sindrome di Guillain-Barré, paralisi di Bell, patologie demielinizzanti, vasculiti, anafilassi. Le potenziali AESI sono quasi tutte comprese nelle patologie in studio. Tra le diagnosi non incluse, la principale AESI è rappresentata dall'anafilassi: questa condizione è tuttavia sorvegliata tramite i ricoveri per reazione avversa a farmaci e/o vaccini.

RACCOLTA DATI

La raccolta delle informazioni è stata effettuata da un operatore appositamente addestrato, mediante la somministrazione di un questionario standardizzato a un genitore (o accompagnatore del bambino) durante il ricovero.

ILI E VACCINO ANTINFLUENZALE

Per quanto riguarda il vaccino antinfluenzale, durante l'anamnesi è stato accertato se fosse stata effettuata la vaccinazione. Particolare attenzione è stata dedicata all'accertamento delle informazioni vaccinali, quali il nome del vaccino, il lotto, la dose, la data di somministrazione.

I bambini con diagnosi di ILI sono stati sottoposti ad accertamento di laboratorio tramite test real time PCR finalizzato a distinguere gli episodi di ILI attribuibili ai ceppi virali contenuti nel vaccino rispetto agli altri. L'accertamento è stato effettuato su tutti i bambini ricoverati con una diagnosi di ILI. Il prelievo necessario per i test di laboratorio e la raccolta dell'anamnesi del bambino arruolato sono stati effettuati durante l'epidemia influenzale, in un periodo individuato dall'ISS attraverso i dati forniti dalla sorveglianza Influnet e comunicato ai centri partecipanti.

ANALISI STATISTICA

Per quanto riguarda l'analisi tesa a verificare l'efficacia della vaccinazione stagionale nel ridurre la frequenza di ospedalizzazioni per ILI, la frequenza di vaccinazione stagionale nei bambini con ILI dovuta ai ceppi virali contenuti nel vaccino (positivi al test di accertamento virologico) è stata confrontata con la frequenza di vaccinazione nei bambini negativi al test.

ORGANIZZAZIONE

Hanno partecipato allo studio i seguenti Centri: l'Istituto Giannina Gaslini di Genova; l'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino; il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova; l'Unità di Pediatria dell'Ospedale di Treviso; l'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze; l'Azienda Ospedaliera di Perugia, il Policlinico Agostino Gemelli di Roma; l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma; l'Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli; l'Ospedale Pediatrico di Cristina di Palermo e il Policlinico di Messina. Lo studio è stato coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità.

RISULTATI

Per quanto riguarda la sicurezza della vaccinazione antinfluenzale non sono emersi segnali di rischio in nessuna delle due stagioni influenzali.

Relativamente alla valutazione della efficacia della vaccinazione antinfluenzale stagionale nel prevenire casi di influenza che comportano visite al Pronto Soccorso (con o senza ricovero)

nella stagione influenzale 2011-2012 l'arruolamento delle ILI è iniziato il 10 febbraio ed è terminato il 31 marzo, nella seconda stagione 2012-2013 l'arruolamento è iniziato il 14 gennaio ed è terminato il 15 marzo 2013. In totale cumulando i dati relativi alle due stagioni influenzali sono stati analizzati 693 bambini. Il 15% di questi riportava in anamnesi una storia di patologie croniche. I bambini ricoverati per una ILI sono stati ospedalizzati in media per 3 giorni e nella grande maggioranza dei casi il prelievo per l'accertamento virologico è stato effettuato nella stessa giornata della visita al PS. Sono risultati positivi al test, e quindi casi, 246 bambini, mentre 447 sono risultati negativi (controlli). La durata media dei sintomi che hanno portato alla visita presso il PS (o al ricovero) è stata di 2 giorni simile per casi e controlli. Sette dei 247 casi e 19 dei 447 controlli erano stati vaccinati nei mesi precedenti l'inizio della epidemia influenzale, tra ottobre e dicembre, di conseguenza l'Odds Ratio di sviluppare l'influenza è risultato 0,7 (Intervallo di Confidenza al 95% 0,2 – 1,7). Indicando, quindi, una efficacia del 30%. Tutti i 7 bambini vaccinati e positivi a uno dei virus contenuti nel vaccino sono risultati positivi al virus B.

CONCLUSIONI

Anche se statisticamente non significativi i risultati supportano l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale stagionale nel prevenire casi gravi di influenza nella popolazione pediatrica. La principale limitazione del nostro studio è il bassissimo livello di vaccinazione nei bambini (nel nostro studio 4% nel 2011-2012 e 3% nel 2012-2013). I risultati ottenuti possono contribuire a fornire stime di efficacia nell'ambito di revisioni sistematiche e meta-analisi.

SVEVAYOUNG: STUDIO SULLA VALUTAZIONE DEGLI EVENTI DOPO VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE IN ETÀ PEDIATRICA. STAGIONE 2012-2013

Ogni anno, la vaccinazione antinfluenzale in età pediatrica viene fortemente raccomandata nei bambini appartenenti a categorie di rischio ben definite. Tuttavia, nonostante sia attivo il sistema di segnalazione spontanea organizzato dalla Farmacovigilanza Nazionale, l'utilizzo di vaccini anti-influenzali in età pediatrica non viene monitorato in modo sistematico per l'insorgenza di eventi avversi (es. febbre, convulsioni).

Pertanto, AIFA, ha deciso di supportare, tramite una convenzione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ratificata in data 9/11/11 e prorogata in data 31/05/12, uno studio di sorveglianza sulla reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali somministrati in età pediatrica durante la campagna vaccinale stagionale.

Lo studio è stato coordinato dal Reparto di Farmacoepidemiologia in collaborazione con il Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute (CNESPS) dell'ISS ed è stato condotto nel periodo novembre 2011 - maggio 2013 articolandosi in due fasi: la prima limitata ad uno studio pilota durante la stagione influenzale 2011-2012, la seconda con un coinvolgimento multicentrico più ampio durante la successiva stagione (2012-2013). Durante la stagione 2012-2013 lo studio ha dovuto confrontarsi con la problematica, insorta all'inizio della stagione, legata all'approvvigionamento dei vaccini antinfluenzali a causa di una sospetta non conformità di alcuni lotti non ancora commercializzati.^{1,2} Questo ha causato una flessione della numerosità del

campione rispetto all'atteso, tuttavia, nonostante le evidenti difficoltà, alcune ASL e regioni hanno partecipato attivamente al progetto. Il trattamento dei dati (controllo di qualità e analisi) è stato effettuato presso il CNESPS dell'ISS.

POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO

Sono stati arruolati tutti i bambini di età compresa fra 6 e 60 mesi che si sono recati nei centri partecipanti allo studio per eseguire la vaccinazione antinfluenzale stagionale. Non sono stati adottati ulteriori criteri di eleggibilità. I genitori dei bambini arruolati hanno firmato un consenso informato per la partecipazione allo studio di sorveglianza secondo le procedure previste dal protocollo approvato dal Comitato Etico dell'ISS (22/06/2012).

CENTRI PARTECIPANTI

Hanno partecipato alla sorveglianza 27 ASL di 9 Regioni italiane, che hanno registrato sulla piattaforma web dedicata allo studio, secondo un formato standard, i dati relativi alla somministrazione del vaccino antinfluenzale ed al follow-up dei bambini vaccinati.

VACCINI IN STUDIO

I vaccini antinfluenzali per l'età pediatrica disponibili in Italia sono più di uno, all'interno dello studio sono stati utilizzati i vaccini che le regioni e/o le ASL hanno acquistato con regolare gara: Agrippal S1 (vaccino Split, Novartis), Fluarix (vaccino Split, GSK), Inflexal V (vaccino virosomiale, Crucell), Influvac s (vaccino Sub-unità, Abbott), Vaxigrip (vaccino Split, Sanofi Pasteur).

RACCOLTA DATI

Al momento della vaccinazione sono state raccolte le informazioni generali riguardanti il bambino; una breve anamnesi, con particolare riguardo alle condizioni di rischio; e le modalità di somministrazione del vaccino. Successivamente è stato consegnato un diario al genitore dove riportare i sintomi eventualmente comparsi entro le 72 ore dalla vaccinazione. Nel caso di genitore consenziente all'inserimento dei dati via internet, sono state consegnate loro le credenziali di accesso alla piattaforma web, per l'inserimento diretto dei dati da parte dei familiari. I genitori che non hanno compilato il diario via web sono stati contattati telefonicamente da un operatore del Centro vaccinale per raccogliere le informazioni riportate nel diario. In caso di insorgenza di eventi avversi severi, è stato effettuato un follow-up telefonico, entro 60 giorni dalla data di insorgenza, per monitorare il decorso dell'evento.

DEFINIZIONI DI EVENTI AVVERSI

Per la definizione degli eventi da sorvegliare sono stati utilizzati i criteri accettati a livello internazionale (Immunization safety surveillance: guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization WPRO/EPI/99.01. Geneva: World Health Organization; 1999).

Sono stati, pertanto, classificati come eventi avversi lievi tutti i casi che riportavano una delle seguenti condizioni: reazioni locali (dolore, rigonfiamento ed arrossamento nel punto di inoculo del vaccino) e reazioni sistemiche (febbre >38°C, irritabilità, pianto persistente, perdita dell'appetito, dolori muscolari diffusi). Sono stati classificati come eventi avversi severi tutti i casi che riportavano una delle seguenti condizioni: convulsioni (sia febbrili che non); cianosi

generalizzata; apnea; episodio di ipotonia-iporesponsività; collasso (con perdita di coscienza) o sincope; encefalite o encefalopatia; altra manifestazione neurologica (epilessia, paresi, parestesie, paralisi flaccida, deficit dei nervi cranici); manifestazione di ipersensibilità immediata che ha richiesto un intervento farmacologico (shock anafilattico, anafilassi, angioedema, dispnea, broncospasmo, asma); sindrome di Guillain Barrè; trombocitopenia; anemia emolitica autoimmune; vasculite; sepsi o altra malattia batterica invasiva, decesso. Sono stati considerati come eventi avversi severi tutti i ricoveri (anche in day-hospital) o tutti gli accessi al pronto soccorso.

STRUMENTI PER LA RACCOLTA DATI

Sono stati utilizzati degli strumenti standardizzati di raccolta e inserimento dati, testati nella fase pilota del progetto (Scheda-Informazioni generali; Scheda-Somministrazione del vaccino; Diario Vaccinale). È stata, quindi, allestita una piattaforma web dedicata allo studio, protetta sotto il profilo della riservatezza nell'accesso, con la finalità di consentire l'inserimento dati e la loro rapida trasmissione presso il centro di coordinamento che provvedeva all'esportazione ed analisi. Il gruppo di coordinamento ha avuto accesso alla piattaforma per il monitoraggio dello studio. L'accesso alla piattaforma è stato consentito agli operatori dei Centri (ASL, distretti, pediatri di libera scelta), al referente regionale o della ASL, ai referenti del progetto, che hanno ricevuto per e-mail le credenziali (Username e Password) per l'accesso. Inoltre, i genitori dei bambini vaccinati, che acconsentivano all'inserimento dei dati in internet, hanno ricevuto le credenziali per l'accesso e l'inserimento del proprio diario vaccinale. Tutti i partecipanti (centri vaccinali, pediatri di libera scelta, ASL/Regioni) hanno potuto accedere ai dati relativi al proprio territorio di appartenenza.

Durante la fase pilota del progetto sono stati definite delle linee guida per la conduzione dello studio da parte degli operatori sanitari addetti all'intervista e per i genitori che avevano acconsentito all'inserimento diretto dei dati in piattaforma al fine di standardizzare il più possibile il lavoro degli operatori e dei genitori.

CONTROLLI DI QUALITÀ E MONITORAGGIO DELLO STUDIO

Tramite la piattaforma, è stato condotto un controllo periodico sull'arruolamento dei bambini vaccinati e sull'inserimento dei dati di follow-up dopo la somministrazione di ogni dose. Ciò ha permesso di evidenziare, per tempo, eventuali errori o la mancanza di informazioni nelle schede e di inviare ai centri le richieste di correzione o completamento dei dati. Inoltre, il controllo periodico degli eventi riportati nelle 72 ore successive la vaccinazione ha permesso di evidenziare possibili segnali, consentendo ai Centri di darne tempestiva comunicazione all'AIFA attraverso la Scheda di segnalazione inserita nella piattaforma dedicata.

RISULTATI: DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE VACCINATA

Durante il periodo di studio sono stati inseriti nella piattaforma i dati relativi a 1.099 bambini. Dopo aver escluso 142 bambini che presentavano età superiore a 60 mesi, sono stati inclusi nell'analisi finale 957 bambini (44% femmine), che hanno ricevuto la prima dose di vaccino antinfluenzale tra il 21 ottobre 2012 e il 13 gennaio 2013 (Figura 4). Il 23% del campione in studio ha ricevuto anche una seconda dose di vaccino; quindi, in totale sono state utilizzate 1.174 dosi di vaccino. L'età media al momento della vaccinazione è stata di 38,5 mesi (range 6-60 mesi, ds $\pm 14,1$) (Tabella 26).

In ottemperanza a quanto previsto dalla circolare del Ministero della Salute sulla prevenzione e controllo dell'influenza, anche per la stagione 2012-13, il periodo destinato alla conduzione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale è stato, in considerazione della nostra situazione climatica e dell'andamento temporale mostrato dalle epidemie influenzali in Italia, quello autunnale, a partire dalla metà di ottobre fino a fine dicembre. I dati raccolti durante il progetto mostrano un ottimo livello di aderenza alle raccomandazioni del Ministero, infatti la vaccinazione è iniziata il 21 ottobre 2012 e terminata il 13 gennaio 2013. Questo dato risulta ancora più interessante se letto alla luce delle problematiche legate all'approvvigionamento dei vaccini che hanno caratterizzato l'avvio della stagione vaccinale. Il picco massimo di vaccini somministrati è stato registrato nella 48^a settimana del 2012, tra il 26 novembre e il 2 dicembre 2012, anticipando di due mesi esatti il picco influenzale nella fascia di età 0-4 anni che è stato registrato intorno alla 5^a settimana del 2013, tra il 28 gennaio e il 3 febbraio.

FIGURA 4
Andamento settimanale delle vaccinazioni incluse nello studio (ottobre 2012-gennaio 2013)

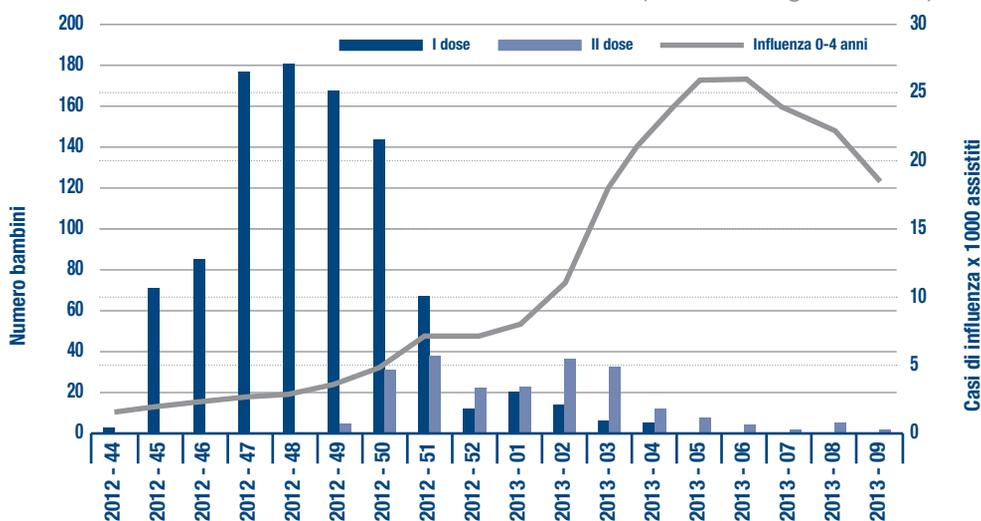


TABELLA 26
Distribuzione e caratteristiche dei bambini vaccinati per Regione

Regione	I dose	II dose	M/F*	Età (mesi)		Appartenenti a categorie a rischio (%)
				Media	Range	
Calabria	39	5	19/19	38,8	7-60	89,7
Emilia Romagna	76	26	40/35	39,2	8-60	92,1
Friuli Venezia Giulia	36	22	24/12	33,2	7-59	88,9
Liguria	42	2	25/16	40,2	13-60	73,8
Piemonte	92	35	54/38	36,4	7-60	93,5
Prov. Auton. Trento	174	72	95/78	33,8	7-60	94,3
Puglia	345	9	181/142	40,9	9-59	5,5
Sardegna	8	3	5/3	39,6	13-60	87,5
Sicilia	145	43	80/65	40,0	6-60	68,3
Totale	957	217	523/408	38,5	6-60	56,7

*informazione mancante per 26 bambini

In tabella 27 sono riportati i vaccini utilizzati per regione partecipante allo studio. Ogni regione ha una propria specifica modalità relativa alle gare per l'approvvigionamento dei vaccini e questo ha comportato l'utilizzo di diverse formulazioni commerciali nelle diverse Regioni. In termini assoluti Vaxigrip, il vaccino split prodotto da Sanofi Pasteur, risulta il più utilizzato, anche se, va sottolineato che, oltre la metà delle dosi utilizzate siano state impiegate in una sola Regione.

TABELLA 27

Distribuzione dei bambini vaccinati per Regione e tipologia di vaccino somministrato alla I dose

Regione	Agrippal	Fluarix	Inflexal V	Influvac S	Vaxigrip	Totale
Calabria	-	37	-	-	2	39
Emilia Romagna	-	-	-	-	76	76
Friuli Venezia Giulia	14	-	-	19	3	36
Liguria	-	12	-	-	30	42
Piemonte	2	89	-	-	1	92
Prov. Auton. Trento	-	-	-	174	-	174
Puglia	-	-	-	5	340	345
Sardegna	-	8	-	-	-	8
Sicilia	-	6	2	-	137	145
Totale	16	152	2	198	589	957

RISULTATI: EVENTI AVVERSI RIPORTATI A SEGUITO DI VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

Nelle 72 ore successive alla I e II dose del vaccino sono state ottenute informazioni, rispettivamente, per 935 e 212 bambini per un totale di 1.147 (97,7%) diari vaccinali compilati. A seguito della prima dose 904 questionari sono stati completati tramite intervista telefonica e 31 inseriti direttamente nella piattaforma dai genitori; a seguito della seconda dose, 209 questionari sono stati completati tramite intervista telefonica e 3 inseriti direttamente dai genitori.

Dopo la somministrazione della I e II dose, rispettivamente 290 (30,3%) e 55 (25,3%) bambini hanno riportato almeno un evento. Questa proporzione mostra delle differenze per sesso, età, area geografica e condizioni iniziali del bambino (Tabella 28). È stata evidenziata una diversa distribuzione geografica: nel Nord-Italia si ha una più bassa proporzione di eventi (22,5%) rispetto al Sud (40,2%) e queste differenze permangono anche considerando le diverse caratteristiche dei bambini vaccinati. La proporzione di eventi aumenta con l'età alla vaccinazione; sotto i due anni il 26% dei bambini contro il 31% nei bambini con più di due anni hanno riportato almeno un evento. Anche in questo caso le differenze osservate per età risentono della distribuzione geografica, infatti sono molto più marcate nelle Regioni del Nord (30% vs 44%) rispetto a quelle del Sud (20% vs 22%).

Gli eventi riportati nelle 72 ore successive la vaccinazione, 504 eventi dopo la I dose e 86 eventi dopo la II dose, sono stati tutti di lieve entità, ad eccezione di tre eventi, inseriti dopo la somministrazione della I dose, classificati come severi: 2 convulsioni febbrili (una che ha portato al ricovero ospedaliero) e una congiuntivite. Per questi tre eventi, come previsto dal protocollo dello studio, è stato effettuato un follow-up a 60 giorni per accertare le condizioni di salute dei bambini con eventi severi. Tutti e tre i bambini sono guariti senza esiti.

Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012

Gli eventi di lieve entità verificatisi, hanno riguardato principalmente sintomi locali (rossore, gonfiore e dolore sul sito di iniezione), irritabilità, febbre e inappetenza. Si osservano alcune differenze per sesso ed età: la febbre e il rossore locale sono stati descritti più frequentemente nei maschi, mentre l'irritabilità, il gonfiore e l'indurimento sul sito di iniezione sono riportati maggiormente nelle femmine. Tra i bambini più piccoli sono state descritte una maggiore proporzione di irritabilità e febbre, mentre i bambini sopra i due anni di età hanno riportato maggiormente dolore, rossore e gonfiore sul sito di iniezione (Tabella 29).

TABELLA 28

Proporzione di bambini con almeno un evento riferito dopo la somministrazione della I dose eventi per area geografica, sesso, età, tipo di vaccino, malattie croniche e categorie di rischio

		Bambini con almeno un evento	
		N.	%
AREA GEOGRAFICA	NORD	121	22,5
	Emilia Romagna	35	46,1
	Friuli Venezia Giulia	13	36,1
	Liguria	26	61,9
	Piemonte	46	50,0
	Prov. Auton. Trento	49	28,2
SUD	SUD	169	40,2
	Calabria	6	15,4
	Puglia	47	13,6
	Sardegna	6	75,0
	Sicilia	62	42,8
SESSO	Maschi	163	31,2
	Femmine	123	30,1
ETÀ	6-24 mesi	46	26,0
	>24 mesi	244	31,3
VACCINO	Subunità	58	29,3
	Split	232	30,6
CATEGORIE A RISCHIO	Si	202	27,5
	No	84	21,4
TOTALE		290	30,3

TABELLA 29

Distribuzione percentuale degli eventi riportati nelle 72 ore successive la somministrazione della I dose

Evento	I dose (n. 504)	Sesso		Età	
		Femmine	Maschi	6-24 mesi	> 24 mesi
Dolore locale	22,4	22,1	22,3	7,6	24,7
Irritabilità	13,7	14,6	13,1	27,3	11,6
Febbre	11,5	9,3	12,8	19,7	10,3
Rossore locale	10,1	7,1	12,8	6,1	10,7
Gonfiore locale	10,1	11,5	9,1	4,5	11,0
Indurimento locale	8,9	10,6	7,7	9,1	8,9
Inappetenza	6,5	6,2	6,9	7,6	6,4
Dolori muscolari	2,2	2,7	1,8	1,5	2,3
Pianto persistente	1,4	1,8	1,1	3,0	1,1
Dolori articolari	1,2	1,3	1,1	-	1,4
Dispnea	1,2	1,8	0,7	-	1,4
Eritema	1,0	1,3	0,7	1,5	0,9
Prurito	0,8	0,9	0,7	1,5	0,7
Mal di testa	0,6	0,9	0,4	-	0,7
Convulsioni	0,2	-	0,4	-	0,2
Altro	8,1	8,0	8,4	10,6	7,8

CONCLUSIONI

Nonostante i risultati ottenuti, va sottolineato che lo studio ha subito, sin dall'inizio, un forte condizionamento legato alle problematiche emerse relativamente all'approvvigionamento dei vaccini che hanno caratterizzato l'avvio della stagione vaccinale 2012-2013.

Nonostante la rimozione del divieto di utilizzo dei vaccini Novartis, questa situazione ha avuto delle ripercussioni sulla campagna vaccinale non solo in termini di difficoltà di approvvigionamento e ritardo nell'inizio della campagna vaccinale da parte delle ASL, ma anche sul numero di soggetti vaccinati; pertanto, il numero complessivo dei bambini in esame nel nostro studio risulta notevolmente inferiore rispetto all'atteso. Ciò ha comportato, inoltre, una disomogeneità anche nel numero di soggetti arruolati per regione e per centro partecipante allo studio, rendendo difficile una analisi complessiva a causa delle differenze numeriche dei campioni arruolati nelle singole realtà territoriali. Ad esempio la Puglia, con la sola provincia di Bari ha arruolato, tramite 10 pediatri, oltre un terzo dell'intero campione nazionale; di questi solo 5.5% sono bambini a rischio (per cui la vaccinazione è raccomandata) contro una media di 56.7% di bambini a rischio sul totale del campione.

Tuttavia, basandoci sui dati disponibili e considerando tutti i limiti connessi legati alla scarsa numerosità del campione, possiamo affermare che non sono stati evidenziati eventi avversi rilevanti né da un punto di vista qualitativo né quantitativo.

Nonostante il numero di soggetti arruolati nello studio sia stato inferiore rispetto all'atteso, il sistema ha mostrato, per il secondo anno consecutivo, un ottimo livello di fattibilità. Infatti, tutti i Centri hanno avuto facile accesso alla piattaforma web per l'inserimento dei dati, non sono stati segnalati disagi a causa del lavoro aggiuntivo che il protocollo ha richiesto e anche tra i genitori è stata registrata una buona compliance.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Agenzia Italiana del Farmaco: Divieto di utilizzo Vaccini influenzali della ditta Novartis Vaccines and Diagnostics. Disponibile su: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/divieto_di_utilizzo_vaccini_influenzali.pdf
2. Agenzia Italiana del Farmaco: Vaccini antinfluenzali: a seguito esito indagini rimosso divieto di utilizzo. Disponibile su: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicatistampa/revoca_del_divieto_di_utilizzo_vaccino_09.11.2012_.pdf

STUDIO SULLA POSSIBILE ASSOCIAZIONE TRA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE STAGIONALE ED INSORGENZA DELLA SINDROME DI GUILLAIN BARRÈ (SECONDO ANNO)

Nel periodo 1 ottobre 2010 – 30 settembre 2012 è stata condotta una sistematica sorveglianza prospettica relativamente a casi incidenti di sindrome di Guillain Barre (GBS) in sette Regioni Italiane. Principale obiettivo di questa attività è stato quello di valutare la possibile associazione tra GBS e vaccinazione antinfluenzale. Nei due anni sono stati complessivamente identificati 614 casi di GBS segnalati da 121 centri clinici neurologici. Per tutti questi casi sono state raccolte le informazioni di natura clinica e, tramite intervista, le informazioni relative ad esposizioni precedenti l'insorgenza dei sintomi di GBS che possono essere considerate fattori di rischio per la sindrome (inclusa la vaccinazione). Tutti i casi sono stati anche seguiti dopo la dimissione tramite un follow-up telefonico per valutarne la prognosi. L'analisi dei dati relativi al periodo 1 ottobre 2010 – 30 settembre 2011, integrati con le informazioni

derivanti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) nelle Regioni partecipanti, hanno consentito di stimare l'incidenza annuale di GBS che è risultata essere pari a 1,84 per 100.000 (IC95%: 1,65 – 2,03). L'incidenza massima si ha nella fascia di età 65-79 anni (3,33 per 100.000) ed ha un chiaro andamento stagionale con un picco nel mese di febbraio (0,31 per 100.000). È stata condotta l'analisi della possibile associazione tra GBS e vaccinazione influenzale considerando come periodo di riferimento nei due anni di studio il periodo 1 ottobre – 15 maggio di ciascuna delle due campagne vaccinali. L'analisi è stata condotta con due tipologie di studio: caso-controllo matched e Self Controlled Case Series (SCCS). I risultati mostrano una associazione tra vaccinazione antinfluenzale ed insorgenza di GBS. Questa associazione si conferma sia per la campagna vaccinale 2010-2011 (analisi caso-controllo: OR=3,8; SCCS: RR=2,1) sia per la campagna 2011-2012 (SCCS: RR=1,8), sia infine analizzando cumulativamente i casi identificati nei due anni di studio (SCCS: RR=2,0). Il rischio relativo mostra inoltre un andamento crescente restringendo le finestre temporali di rischio da 42 giorni a 28 giorni e a 14 giorni rafforzando l'ipotesi di una relazione causale tra vaccinazione antinfluenzale ed insorgenza della GBS. Sulla base di questi risultati il rischio attribuibile può essere stimato in circa 3 casi per 1 milione di vaccinati.

I risultati del primo anno di studio sono stati pubblicati da poco.¹

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, Beghi E, Chiò A, Logroscino G, Filippini G, Benedetti MD, Pugliatti M, Santuccio C, Raschetti R. Risk of Guillain-Barré syndrome after 2010-2011 influenza vaccination; ITANG study group. Eur J Epidemiol. 2013 May;28(5):433-44.

PROGETTO INTERREGIONALE SUI VACCINI

Il progetto è iniziato nel 2011, e fa parte degli interventi di farmacovigilanza attiva finanziati dalle regioni attraverso i fondi di farmacovigilanza distribuiti da AIFA relativi agli anni 2008-2009. Al progetto partecipano sei regioni, Veneto (capofila), Liguria, Emilia Romagna, Toscana, Sicilia e Calabria. Obiettivi del progetto sono l'incentivazione della segnalazione di reazioni avverse da vaccino ed un migliore coordinamento a livello regionale tra i soggetti coinvolti nella farmacovigilanza relativa ai vaccini.

Durante il primo anno di progetto sono stati svolti nelle regioni aderenti corsi di formazione sulla vaccinovigilanza rivolti agli operatori sanitari dei centri vaccinali ed è stata creata una piattaforma web (vaccinovigilanza.it) per l'invio delle segnalazioni via internet. In questi ultimi mesi le segnalazioni sono incrementate in quasi tutte le regioni italiane, incluse le regioni aderenti al progetto. Il motivo di questo incremento non è quindi solo collegato all'intervento attivo ma più in generale alle attività di vaccinovigilanza coordinate da AIFA assieme alle regioni (rapporti annuali, analisi periodiche dei segnali). Il progetto dei vaccini d'altra parte è stato da subito fortemente integrato con queste attività ed è quindi difficile scorporare il peso del solo progetto dal contesto.

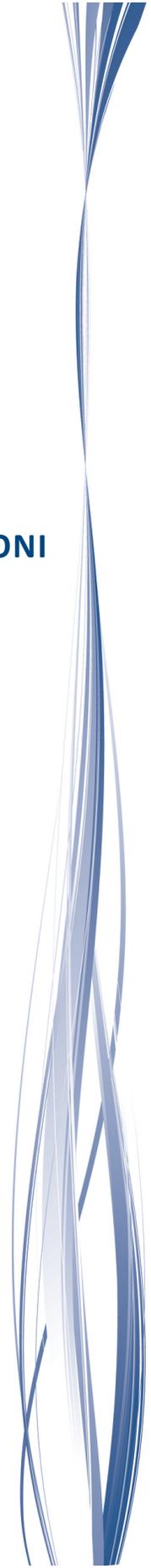
La piattaforma web per l'invio delle segnalazioni è stata utilizzata soprattutto in alcune regioni, mentre in altre si è preferito continuare ad utilizzare le disponibili piattaforme digitali per la regi-

strazione delle vaccinazioni, che al loro interno prevedono spesso la gestione delle segnalazioni. Nel corso di quest'anno il progetto prevede un intervento di farmacovigilanza attiva. Il contesto nel quale si inserisce il progetto vede un dato nazionale con circa il 50% delle segnalazioni da vaccino provenienti dai Distretti sanitari, che restano un punto molto importante nell'osservazione degli eventi avversi soprattutto nei primi due anni di vita quando gli accessi per le vaccinazioni sono abbastanza ravvicinati nel tempo. Dallo scorso luglio poi è entrata in vigore a livello europeo la nuova legislazione di farmacovigilanza, che si propone tra l'altro di incrementare la presenza dei cittadini nei sistemi di segnalazione. Esperienze condotte in Italia nell'ambito dei farmaci evidenziano l'utilità e il potenziale impatto positivo di questo coinvolgimento.

Obiettivo del progetto è l'inserimento di un intervento che porti ad un incremento delle informazioni raccolte sugli eventi avversi dai vaccini tramite un maggiore coinvolgimento dei genitori, intervento che possa essere proposto come procedura operativa abituale nei centri di vaccinazione. Il progetto prevede la consegna a tutti i genitori dei bambini vaccinati nei primi due anni di vita di una scheda definita "diario vaccinale". I genitori riportano gli eventuali eventi avversi alla vaccinazione e riconsegnano la scheda alla vaccinazione successiva. L'inizio dell'intervento attivo è previsto per il secondo semestre del 2013.



CONCLUSIONI





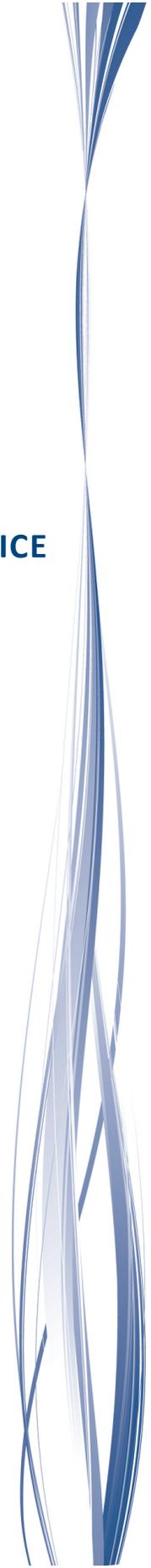
I dati di sorveglianza delle reazioni avverse da vaccino del 2012 mostrano un quadro sostanzialmente stabile dell'attività di segnalazione spontanea con qualche cambiamento nella frequenza per tipologia di segnalatore, ma senza incrementi quantitativi a differenza di quanto avvenuto per le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci.

I risultati dell'analisi del 2012 dimostrano che la sicurezza dei vaccini è costantemente monitorata e tenuta sotto controllo. Tuttavia, si può e si deve fare di più. I vari attori della sorveglianza post marketing dei vaccini interagiscono maggiormente tra loro rispetto al passato ma non sono ancora ben sincronizzati; infatti mentre alcuni processi più strettamente tipici della farmacovigilanza procedono e si sviluppano in modo più accelerato (anche per effetto della nuova legislazione), lo stesso non si può dire per altre attività complementari alla vaccinazione. Ancora oggi ad esempio le vaccinazioni effettuate vengono riportate in alcuni libretti/certificati vaccinali solo per componente antigenica (principio attivo) rendendo impossibile l'effettuazione di eventuali controlli sul prodotto specifico utilizzato. Inoltre è necessario migliorare le anagrafi vaccinali che sono state purtroppo descritte come un "patchwork" in un articolo pubblicato ad aprile 2012 su *Eurosurveillance* dal seguente titolo: "Immunisation registers in Italy: a patchwork of computerisation".

Il percorso di cambiamento è però iniziato da tempo, e bisognerà continuare a lavorare molto per superare le difficoltà che rallentano la realizzazione di un sistema di sorveglianza integrata.



APPENDICE





APPENDICE 1**VACCINAZIONI DELL'ETÀ PEDIATRICA. ANNO 2011.**

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	95,9	95,9	96,0	95,9	92,2	92,2	95,4
Valle d'Aosta	95,6	95,2	95,3	94,8	86,2	86,4	94,9
Lombardia	97,0	96,9	97,1	96,2	93,9	94,6	95,9
P. A. Bolzano	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
P. A. Trento	95,9	95,7	95,8	95,5	89,0	89,1	95,1
Veneto	95,3	95,3	95,3	95,1	92,3	92,5	94,7
Friuli V. Giulia	96,0	96,2	96,7	95,4	91,6	91,6	95,0
Liguria	96,7	96,7	96,7	96,7	85,6	85,7	96,3
Emilia-Romagna	96,5	96,2	96,6	96,3	92,8	92,9	95,4
Toscana	96,2	95,8	98,6	95,9	92,1	92,2	95,2
Umbria	97,8	97,8	97,8	97,4	94,7	94,7	97,5
Marche	97,2	97,1	97,1	97,1	92,3	92,4	97,1
Lazio	96,6	96,5	96,5	99,9	90,0	90,0	96,8
Abruzzo	99,1	99,1	99,1	99,1	91,9	91,9	99,1
Molise	99,0	99,0	99,0	99,0	89,7	89,7	99,0
Campania	91,9	91,9	91,9	90,2	86,5	86,5	88,1
Puglia	96,9	96,9	96,9	96,9	92,7	92,7	97,2
Basilicata	98,6	98,6	98,6	98,6	92,4	92,4	98,6
Calabria	95,4	95,4	95,4	95,4	82,5	82,5	95,4
Sicilia	94,8	94,8	94,8	94,8	90,1	90,1	94,8
Sardegna	96,1	91,4	96,0	96,0	92,7	95,8	96,0
ITALIA	96,4	96,1	96,6	96,3	90,6	90,8	95,9

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

Aggiornamento 12 ottobre 2012

LEGENDA

n.p. = dati non pervenuti

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

Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione – Direzione generale della prevenzione del Ministero della Salute

APPENDICE 2

ELENCO DEI VACCINI UTILIZZATI NEL 2012 PER LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE INFETTIVE

(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 2012 (x 1000)
J07A	DT	291,7
	DTP	354,6
	Vaccino colerico	19,5
	Vaccino haemophilus influenzae b	9,2
	Vaccino meningococcico	666,3
	Vaccino pneumococcico	1.852,4
	Vaccino tetanico	689,7
	Vaccino tifoideo	264,4
J07B	HPV	787,4
	IPV	19,2
	MPR	867,8
	MPR-Varicelloso	240,8
	Vaccino della febbre gialla	46,4
	Vaccino encefalite giapponese	23,0
	Vaccino epatitico a	109,9
	Vaccino epatitico a+vaccino epatitico b (dna r)	24,9
	Vaccino epatitico b (dna r)	191,0
	Vaccino influenzale	10.120,2
	Vaccino rabbico	4,7
	Vaccino rotavirus	43,5
	Vaccino varicelloso	182,2
	Vaccino erpetico	10,2
J07C	DT-IPV	13,3
	DTP-IPV	566,1
	DTP-IPV-Hib	5,3
	DTP-IPV-HBV-Hib	1.538,2

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 antidiftero-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 ed 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 ed 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.

*Rapporto sulla sorveglianza
postmarketing dei vaccini
in Italia - Anno 2012*

APPENDICE 4

AFFILIAZIONI COMPONENTI GRUPPO DI LAVORO

Nominativo	CRFV/Prevenzione	Struttura di appartenenza
Abraha I.	<i>Umbria CRFV</i>	Direzione Regionale Salute, Coesione Sociale e Società della Conoscenza - Regione Umbria
Albanesi I.	<i>Abruzzo Prevenzione</i>	ASL Teramo
Alicino C.	<i>Liguria Prevenzione</i>	Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova
Angione A.	<i>Basilicata CRFV</i>	Ufficio prestazioni assistenza territoriale ospedaliera e politiche del farmaco - Dipartimento salute sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità
Azzari C.	<i>Toscana Prevenzione</i>	Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino - Direttore Clinica Pediatrica II. Dipartimento di Pediatria. Università di Firenze
Balocchini E.	<i>Toscana Prevenzione</i>	Responsabile Servizi di Prevenzione in Sanità Pubblica e Veterinaria
Bella A.	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Bonanni P.	<i>Toscana Prevenzione</i>	Dipartimento di Sanità Pubblica - Direttore della Scuola di Specializzazione in Igiene e medicina preventiva - Università degli Studi di Firenze
Bonetto C.	<i>AIFA</i>	Ufficio di Farmacovigilanza
Bucaneve G.	<i>Umbria CRFV</i>	Azienda Ospedaliera di Perugia
Canitano G.	<i>Basilicata CRFV</i>	Ufficio prestazioni assistenza territoriale ospedaliera e politiche del farmaco - Dipartimento salute sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità
Caputi A.P.	<i>Sicilia CRFV</i>	Centro referente per la segnalazione spontanea organizzata - AOU Policlinico G. Martino di Messina
Carati D.	<i>Emilia Romagna CRFV</i>	Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Politica del Farmaco
Conforti A.	<i>Veneto CRFV</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona
Cutroneo P.	<i>Sicilia CRFV</i>	Centro referente per la segnalazione spontanea organizzata - AOU Policlinico G. Martino di Messina
Da Cas R.	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Declich S.	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Felicetti P.	<i>AIFA</i>	Ufficio di Farmacovigilanza
Ferrara L.	<i>Piemonte Prevenzione</i>	SeREM- ASL AL
Franchini S.	<i>P.A Trento Prevenzione</i>	Dipartimento di Prevenzione U.O. Igiene e Sanità Pubblica Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento Centro per i Servizi Sanitari
Giuffrida S.	<i>Calabria Prevenzione</i>	U.O. Igiene e Sanità Pubblica
Gonella L.	<i>Veneto CRFV</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona
Iannazzo S.	<i>Ministero della Salute</i>	Ufficio V- malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria
Icardi G.	<i>Liguria Prevenzione</i>	Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova- Referente per la Prevenzione Regione Liguria
Leone R.	<i>Veneto CRFV</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona
Locuratolo F.	<i>Basilicata Prevenzione</i>	Dipartimento salute sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità
Maione MR.	<i>Calabria CRFV</i>	ASL Lamezia Terme
Martelli L.	<i>Emilia Romagna CRFV</i>	Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Politica del Farmaco
Menniti Ippolito F.	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Merlano M.C.	<i>Liguria CRFV</i>	ARS Liguria, Regione Liguria-Referente per la Farmacovigilanza Regione Liguria
Monaco G.	<i>Lombardia Prevenzione</i>	Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale sanità- Regione Lombardia
Mores N.	<i>Comm.ne Reg.le di FV</i>	Gruppo Analisi dei Segnali - Commissione Regionale di Farmacovigilanza, Lazio
Moretti U.	<i>Veneto CRFV</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona
Moschini M.	<i>Toscana CRFV</i>	Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza - Area Vasta Centro - Farmacologia - Università di Firenze
Motola D.	<i>Emilia Romagna CRFV</i>	Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna- Unità di Farmacologia
Opri R.	<i>Veneto Prevenzione</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona

Nominativo	CRFV/Prevenzione	Struttura di appartenenza
Orsini A.	<i>Abruzzo CRFV</i>	ASL Teramo
Osbello L.	<i>Emilia Romagna CRFV</i>	Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Politica del Farmaco
Palermo M.	<i>Sicilia Prevenzione</i>	Assessorato della Salute Regione Sicilia - servizio 1 igiene pubblica - Dip. per le attività sanitarie e osservatorio epidemiologico
Parretta E.	<i>Campania CRFV</i>	Dipartimento di medicina sperimentale- SUN
Parrilli M.	<i>Toscana CRFV</i>	Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza III Livello – Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatazza - Regione Toscana
Pascucci M.	<i>Emilia Romagna Prevenzione</i>	Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Sanità Pubblica
Patregnani L.	<i>Marche CRFV</i>	Az. Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona
Pomo V.	<i>Puglia CRFV</i>	Area Politica Salute - Regione Puglia
Pompa MG.	<i>Ministero della Salute</i>	Ufficio V- malattie infettive e profilassi internazionale direzione generale prevenzione sanitaria
Puzo M.R.	<i>Basilicata CRFV</i>	Ufficio prestazioni assistenza territoriale ospedaliera e politiche del farmaco- Dipartimento salute sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità
Raschetti R.	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Rivolta A.L.	<i>Lombardia CRFV</i>	Centro Regionale Farmacovigilanza Direzione generale sanità- Regione Lombardia
Rizzo C.	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Roberto G.	<i>Emilia Romagna CRFV</i>	Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna- Unità di Farmacologia
Rocchi R.E.	<i>Umbria CRFV</i>	Direzione Regionale Salute, Coesione Sociale e Società della Conoscenza - Regione Umbria
Rossi F.	<i>Campania CRFV</i>	Dipartimento di medicina sperimentale- SUN
Rossi M.	<i>Toscana CRFV</i>	Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza – Area Vasta Sud-Est – Farmacologia - Azienda Ospedaliero Universitaria Senese
Rossi R.	<i>Liguria CRFV</i>	Centro Regionale di Farmacovigilanza ed Informazione Indipendente sul Farmaco Liguria
Russo	<i>Molise CRFV</i>	Università degli studi del Molise- Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute
Salmaso S.	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Sangiorgi E.	<i>Emilia Romagna CRFV</i>	Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna- Servizio Politica del Farmaco
Santuccio C.	<i>AIFA</i>	Ufficio di Farmacovigilanza
Sgricia S.	<i>Lazio Prevenzione</i>	Gruppo Analisi dei Segnali, Regione Lazio
Spila Alegiani S.	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>	Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
Sudano L.	<i>Valle d'Aosta Prevenzione</i>	Assessorato Sanità, Salute e politiche sociali- Servizio igiene, sanità pubblica, veterinaria e degli ambienti di lavoro
Tagliatalata M.	<i>Molise CRFV</i>	Università degli studi del Molise- Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute
Tosti A.	<i>Umbria Prevenzione</i>	Prevenzione, sanità veterinaria e sicurezza - Direzione Regionale Salute, Coesione Sociale e Società della Conoscenza - Regione Umbria
Trotta F.	<i>AIFA</i>	Ufficio di Farmacovigilanza
Tuccori M.	<i>Toscana CRFV</i>	Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza – Area Vasta Nord-Ovest – Farmacologia - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
Zanoni G.	<i>Veneto Prevenzione</i>	Azienda Ospedaliera Universitaria integrata di Verona
Zappettini S.	<i>Liguria CRFV</i>	Centro Regionale di Farmacovigilanza ed Informazione Indipendente sul Farmaco Liguria

