

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Sorveglianza *post-marketing* delle vaccinazioni
nei primi due anni di vita (1999-2004)**

Comitato operativo Studio Hera

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

07/34

Istituto Superiore di Sanità
Sorveglianza *post-marketing* delle vaccinazioni nei primi due anni di vita (1999-2004).
Comitato operativo Studio Hera
2007, iii, 47 p. Rapporti ISTISAN 07/34

Sono state analizzate le sospette reazioni avverse successive a vaccinazione (*Adverse Event Following Immunisation*, AEFI) nei primi due anni di vita negli anni 1999-2004, segnalate al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Sono stati calcolati i tassi di segnalazione per 100.000 nati e per 100.000 dosi, per tipo di vaccino, anno, area geografica e severità. Negli anni 1999-2004 sono pervenute 2.055 segnalazioni e nello stesso periodo, sono state somministrate a bambini minori di due anni circa 10 milioni di dosi di vaccino. Il tasso medio annuale di AEFI è stato di 20 casi per 100.000 dosi, con un incremento di circa 4 volte dal 1999-2003 al 2004. L'incremento è stato maggiore al Centro-Sud (6 volte), rispetto al Nord (3 volte). Sono stati classificati come severi il 27% degli eventi (7x100.000 dosi). La frequenza di AEFI è in linea con l'atteso; le modifiche apportate alla farmacovigilanza hanno migliorato la sensibilità, anche se permangono differenze per area geografica.

Parole chiave: Reazioni avverse a vaccini, Segnalazioni spontanee, Sorveglianza *post-marketing*

Istituto Superiore di Sanità
Post-marketing surveillance of vaccination in the first two years of life (1999-2004).
Comitato operativo Studio Hera
2007, iii, 47 p. Rapporti ISTISAN 07/34 (in Italian)

Adverse Event Following Immunisation (AEFI) routinely used in the first two years of life, reported to the Italian Pharmacovigilance system, in years 1999-2004, were analysed. AEFI rates per 100,000 newborns and per 100,000 dose by year, geographical area, type of vaccine and severity were calculated. During the six year period, 2,055 AEFI were collected and more than 10 millions of vaccine doses were administered. An estimate of AEFI rate was 20 x 100.000 doses, rates increased by 4 times between 1999-2003 and 2004. In Italy this increase was higher in the Centre-South regions (6 times) than in the North (3 times). 27% of AEFI were classified as severe according to clinical diagnosis (7x100,000 doses). AEFI observed reporting rate is in accordance with expected values. Changes made to pharmacovigilance system improved its sensitivity, though differences by geographical area still exist.

Keywords: Adverse reaction following immunisation, Spontaneous reports, Post-marketing surveillance

Supporto editoriale e grafico: Paola Ruggeri

Per informazioni su questo documento scrivere a: stefania.spila@iss.it.

Il rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Comitato operativo Studio Hera. *Sorveglianza post-marketing delle vaccinazioni nei primi due anni di vita (1999-2004)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/34).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2007

Comitato operativo Studio Hera

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Clara Bianchi, Bruno Caffari, Marta Ciofi degli Atti, Marina Maggini, Francesca Menniti Ippolito,
Roberto Raschetti, Paola Ruggeri, Stefania Salmaso, Stefania Spila Alegiani

European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), Stoccolma (Svezia)

Lucia Pastore Celentano

Servizio Sanità e Assistenza, Istituto Nazionale di Statistica, Roma

Lidia Fagiolo, Luisa Frova, Marilena Pappagallo

Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Carmela Santuccio, Valeria Severi, Giuseppe Traversa

Dipartimento Scienze Sanitarie Applicate e Psicomportamentali, Università di Pavia

Cristina Montomoli

Dipartimento di Matematica, Università di Roma "Tor Vergata"

Gianpaolo Scalia Tomba

INDICE

Introduzione	1
Raccolta e analisi dei dati	4
Fonti dei dati	4
Definizioni di gravità e severità delle AEFI segnalate	4
Analisi dei dati	5
Segnalazioni spontanee per tutti i vaccini (1999-2003)	7
Andamento temporale e geografico.....	7
Caratteristiche demografiche.....	8
Tipi di vaccino utilizzati.....	9
Gravità e severità delle AEFI segnalate	11
Descrizione degli eventi segnalati	15
Eventi per periodo di calendario	16
Eventi per classi di età.....	17
Eventi per tipo di vaccino	19
Analisi quantitativa delle AEFI.....	22
Segnalazioni spontanee per tutti i vaccini (2004)	23
Andamento temporale e geografico.....	23
Caratteristiche demografiche.....	23
Tipi di vaccino utilizzati.....	24
Gravità e severità delle AEFI segnalate	26
Descrizione degli eventi segnalati	29
Eventi per classi di età.....	29
Eventi per tipo di vaccino	31
Analisi quantitativa delle AEFI.....	33
Discussione	34
Confronto dei dati del quinquennio 1999-2003 con i dati del 2004	34
Ulteriori aspetti e possibili distorsioni da considerare nell'interpretazione dei risultati.....	36
Importanza di un sistema di sorveglianza delle AEFI.....	37
Bibliografia	38
Appendice A	41
Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR).....	41
Appendice B	45
Procedura per la valutazione del nesso di causalità elaborata dall'Immunization Safety Group dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO)	45

INTRODUZIONE

In Italia, come nel resto del mondo, le vaccinazioni più largamente praticate sono quelle dell'infanzia. Il vigente calendario, emanato nel 1999 (1) e successivamente modificato (2), prevede in età pediatrica la vaccinazione contro 9 malattie: poliomielite (OPV o IPV), difterite, tetano, pertosse (DTP), epatite B (HBV), morbillo, parotite, rosolia (MPR) e infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Per le vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, e Hib, il ciclo primario entro i due anni di vita consta di tre dosi, rispettivamente al 3°, al 5° e all'11°-12° mese, mentre per la vaccinazione MPR è prevista una dose tra il 12° e 15° mese di età. Successivamente, sono previsti richiami per la poliomielite (3 anni), DTP (5-6 anni), DT (11-12 anni), e MPR (5-6 anni o 11-12 anni), mentre la vaccinazione contro l'epatite B degli adolescenti è terminata nel 2002, con il saldarsi delle coorti di nascita vaccinate nel primo anno di vita.

Tutte queste vaccinazioni sono incluse nei livelli essenziali di assistenza sanitaria (3), che ne prevedono l'offerta gratuita a tutti i bambini italiani e stranieri presenti sul territorio nazionale. Le vaccinazioni vengono effettuate prevalentemente nelle ASL, responsabili anche della scelta dei singoli prodotti e dell'acquisto delle dosi necessarie a coprire il fabbisogno locale. La rilevazione dei dati di copertura vaccinale viene effettuata su base annuale dal Ministero della Salute, ed è stata integrata negli ultimi 10 anni da indagini campionarie nazionali (4, 5).

Dal 2002-2003, sono stati introdotti sul mercato nuovi vaccini contro il meningococco, lo pneumococco e la varicella, disponibili sul territorio, ma non inseriti ad oggi tra i Livelli Essenziali di assistenza.

La sicurezza dei vaccini costituisce un requisito fondamentale per il loro utilizzo, perché, a differenza dei farmaci a scopo terapeutico, i vaccini vengono somministrati ad individui sani per prevenire l'insorgenza di malattie, piuttosto che per curare una condizione morbosa. Inoltre, i vaccini vengono utilizzati su larga scala, prevalentemente nei primi anni di vita.

Prima dell'autorizzazione alla vendita, il profilo di sicurezza dei vaccini viene estensivamente valutato. Come prima tappa, viene documentata la non tossicità su modelli animali; i prodotti documentati come non tossici vengono quindi valutati in tre fasi di studio (6).

La fase 1 coinvolge un campione limitato di adulti sani, ed ha lo scopo di valutare la reattogenicità e l'immunogenicità di varie formulazioni. La fase 2 è invece mirata alla capacità del vaccino di indurre la produzione di anticorpi specifici. Nel caso di prodotti per l'età pediatrica partecipa alla fase 2 un campione di alcune centinaia di bambini. In questo modo si possono ottenere informazioni più accurate sulla frequenza di eventi avversi. Infine, la fase 3 viene condotta per valutare l'efficacia clinica dei vaccini, cioè la loro capacità di prevenire la malattia. È quindi necessaria la partecipazione di un grande numero di individui che vengono seguiti nel tempo in modo da confrontare la frequenza di malattia nei vaccinati rispetto ai non vaccinati. Il numero maggiore di individui coinvolti consente inoltre di verificare l'eventuale presenza di eventi avversi meno frequenti.

Tutta questa documentazione consente di valutare se il profilo rischio/beneficio di un dato vaccino è adeguato per la sua autorizzazione alla vendita. Dopo l'introduzione sul mercato, però, è necessario continuare a sorvegliare gli eventi clinici associati alle vaccinazioni, per indagare eventuali manifestazioni cliniche così rare che potrebbero non essere state evidenziate durante le fasi precedenti, oppure attribuibili a procedure errate di conservazione e/o di somministrazione del prodotto. Il monitoraggio degli eventi avversi dopo l'autorizzazione alla commercializzazione viene definita "sorveglianza *post-marketing*" e per i vaccini rappresenta una componente essenziale delle strategie di vaccinazione (6). La sorveglianza delle eventuali

reazioni avverse consente infatti di individuare un aumento inaspettato di un particolare evento, di valutare la necessità di condurre studi ad hoc per la valutazione di un nesso di causalità e individuare, se necessario, gli interventi da attuare per prevenire ulteriori reazioni avverse. I risultati della sorveglianza *post-marketing* contribuiscono inoltre alla formazione del personale coinvolto nei programmi vaccinali, e alla informazione appropriata della popolazione circa i reali rischi connessi alle vaccinazioni (7).

In Italia, una procedura per l'acquisizione delle segnalazioni delle reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, è in vigore dalla fine degli anni '80. Negli anni, sono state apportate al sistema varie modifiche normative e operative, disciplinate inizialmente dal DL.vo 95/2003, e successivamente dal DL.vo 219/2006 (8, 9).

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino hanno seguito per anni un doppio flusso di trasmissione (10, 11) in quanto dovevano essere inviate sia all'Ufficio di Farmacovigilanza che alla Direzione Generale per la Prevenzione del Ministero della Salute, che definisce i programmi di immunizzazione in accordo con le Regioni ed emana il Piano Nazionale Vaccini.

Nel novembre 2001 è stata attivata la Rete Nazionale di Farmacovigilanza per la gestione delle segnalazioni spontanee, che consente la raccolta e la condivisione delle informazioni relative a possibili reazioni avverse. La Rete collega attraverso Internet i responsabili della Farmacovigilanza delle ASL, delle Aziende Ospedaliere, degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), i referenti delle Regioni e delle aziende farmaceutiche. Il sistema consente di registrare via web le segnalazioni di reazioni avverse a farmaci (ADR) in un unico database nazionale presso il Ministero della Salute (a partire dal 2004 tutte le competenze sono state attribuite all'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), accessibile tramite password a tutti i soggetti registrati e abilitati. Inoltre, tutti gli utenti accreditati sono collegati tra loro attraverso un sistema di posta elettronica dedicato, che consente una rapida circolazione delle informazioni in materia di sicurezza dei farmaci.

La rete nazionale è collegata al database europeo di *Eudravigilance* della *European Agency for Medicinal Products* (EMA), nel quale durante ogni notte vengono trasferiti i dati delle segnalazioni inserite di giorno. Dal 2006 le segnalazioni sono inoltre trasmesse al database del WHO Uppsala Monitoring Centre (*World Health Organisation, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*).

Contemporaneamente è stata migliorata la valutazione dei rapporti periodici di sicurezza forniti dalle aziende farmaceutiche (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) e delle schede di segnalazioni di reazioni avverse inattese e gravi verificatesi in Paesi terzi con farmaci autorizzati in Italia. Gli PSUR, redatti periodicamente per ogni prodotto autorizzato all'immissione in commercio, contengono tutte le informazioni relative alla sicurezza disponibili a livello internazionale. Dal febbraio 2002 gli PSUR vengono inviati dalle aziende farmaceutiche al Ministero della Salute su supporto elettronico.

Nell'ambito della farmacovigilanza, i vaccini sono sottoposti a monitoraggio intensivo. Devono cioè essere segnalate tutte le sospette reazioni avverse a vaccino (*Advers Event Following Immunisation, AEFI*), indipendentemente dalla loro gravità e dal fatto che si tratti di reazioni attese (12). In base al DL.vo 95/2003 e al DL.vo 219/2006, viene definita come grave qualunque sospetta AEFI che abbia causato o prolungato un ricovero, provocato invalidità grave o permanente, abbia messo in pericolo la vita del paziente, determinato anomalie congenite o anomalie alla nascita, o abbia causato il decesso. Si definisce inoltre come non attesa qualunque AEFI la cui natura o gravità non sia in accordo con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (8, 9, 13, 14). Quindi, deve essere segnalato qualunque evento in relazione temporale con una vaccinazione che, secondo il giudizio di un operatore sanitario, possa essere stato causato dal vaccino.

L'obbligo della segnalazione di una reazione avversa a vaccino compete agli operatori sanitari che vengono a conoscenza della reazione (medico vaccinatore, pediatra di libera scelta, medico di medicina generale, medico del Pronto Soccorso, medico ospedaliero, ecc.).

La sorveglianza degli eventi avversi a vaccino si articola nelle seguenti fasi operative: osservazione della reazione da parte dell'operatore sanitario, notifica al servizio vaccinale di competenza, eventuale recupero dei dati mancanti da parte del servizio vaccinale; inquadramento diagnostico ove possibile; notifica all'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA.

L'esperienza maturata nel corso degli anni ha dimostrato che il doppio flusso di segnalazione creava confusione sia nei segnalatori che in coloro che ricevevano la segnalazione. La necessità di superare questi problemi e l'attivazione della rete nazionale di farmacovigilanza, avvenuta nel 2001, hanno portato all'unificazione dei flussi e all'emanazione di un nuovo modello di scheda.

Alla fine del 2003 (15) è stata approvata la nuova scheda unica di segnalazione di reazioni avverse a farmaci, la cui novità più importante è senza dubbio l'unificazione della scheda di segnalazione per i farmaci con quella dei vaccini (Appendice A). L'adozione di un modello unico di scheda, che tiene conto degli standard internazionali, semplifica la segnalazione di reazione avversa a vaccino, limita i possibili duplicati e velocizza le operazioni di inserimento in banca dati.

Una componente fondamentale di qualunque sistema di sorveglianza è l'analisi dei dati e il ritorno delle informazioni, in modo da poter orientare eventuali azioni di sanità pubblica. Considerati i cambiamenti apportati di recente al sistema italiano di farmacovigilanza, nonché la continua disponibilità sul mercato di nuovi prodotti vaccinali, è parso opportuno effettuare una revisione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino nei primi due anni di vita, per gli anni 1999-2004.

Obiettivo dello studio è stato la descrizione di tutte le sospette AEFI segnalate tenendo conto del tipo di vaccino somministrato, dell'anno, dell'area geografica e della gravità e severità delle reazioni avverse.

RACCOLTA E ANALISI DEI DATI

Fonti dei dati

Le segnalazioni di sospette AEFI sono registrate in un database ad hoc presso l'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA, da cui sono state estratte tutte le segnalazioni a vaccini relative a bambini tra 1 e 23 mesi di età per gli anni 2001-2004. Per gli anni 1999 e 2000, precedenti all'attivazione della rete, sono state selezionate le schede cartacee di segnalazione a vaccini relative a bambini della suddetta fascia di età inviate alla farmacovigilanza.

Ogni segnalazione corrisponde ad un paziente, per il quale sono disponibili le seguenti informazioni:

- codice della segnalazione, età e sesso, regione;
- fonte della segnalazione (ASL, medico specialista, medico ospedaliero, medico vaccinatore, medico di base, ditta, paziente);
- data della vaccinazione;
- nome commerciale del vaccino;
- tipo di somministrazione (sospetta, cioè potenzialmente correlata all'AEFI, o concomitante, cioè avvenuta contemporaneamente a quella del farmaco sospetto);
- data di insorgenza della sospetta AEFI;
- descrizione per esteso dell'AEFI (o delle AEFI);
- gravità dell'AEFI.

Definizioni di gravità e severità delle AEFI segnalate

I criteri internazionalmente accettati relativamente alla definizione di gravità di una reazione avversa a farmaci (13) classificano come gravi gli eventi che hanno causato o prolungato un ricovero; hanno provocato invalidità grave o permanente; hanno messo in pericolo la vita del paziente; sono stati fatali.

Tuttavia, dato che per le vaccinazioni esistono anche delle definizioni di severità delle reazioni avverse che fanno riferimento alla diagnosi clinica (16), nel contesto del presente rapporto, tutte le AEFI sono state riviste e classificate anche in base alla descrizione del quadro clinico. Questo è stato motivato anche dal fatto che, a parità di quadro clinico, alcune AEFI potevano aver causato un ricovero, ed essere quindi state classificate come gravi, e altre no.

Sono state quindi analizzate tutte le segnalazioni disponibili su scheda cartacea; in caso di mancata disponibilità delle schede cartacee sono stati rivisti i record individuali sul database.

Sono stati classificati come severi tutti i casi che riportavano come AEFI uno dei seguenti eventi:

- pianto persistente ≥ 3 ore o di durata non specificata. Sono stati esclusi i casi di pianto che riportavano esplicitamente una durata < 3 ore;
- cianosi generalizzata;
- apnea;
- episodio di ipotonia-iporesponsività;
- collasso (con perdita di coscienza) o sincope;
- convulsioni (sia febbrili che non);
- 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 Steven-Jonshon;
- trombocitopenia;
- anemia emolitica autoimmune;
- vasculite;
- diabete mellito;
- epatite acuta autoimmune;
- sepsi o altra malattia batterica invasiva;
- decesso.

Se la segnalazione riportava più di un evento, tra cui almeno uno severo, questa è stata classificata complessivamente come severa.

Analisi dei dati

L'analisi dei dati è stata condotta separatamente per il quinquennio 1999-2003 e per l'anno 2004. Infatti, alla luce della riunificazione del flusso dei dati, i dati del 2004 non sono direttamente confrontabili con quelli del quinquennio precedente.

L'analisi delle caratteristiche delle AEFI segnalate è stata effettuata per anno di segnalazione e tipo di vaccino, tenendo conto delle diverse componenti antigeniche dei vari prodotti. Ad esempio, i prodotti esavalenti, che contengono tutti le componenti DTP, Hib, HBV, e IPV, sono stati valutati insieme, mentre i prodotti pentavalenti sono stati valutati separatamente a seconda della composizione (DTP+IPV+Hib; DTP+IPV+HBV).

Se nella segnalazione era riportata la somministrazione contemporanea di più vaccini (ad esempio, DTP, HBV e antipolio), gli eventi segnalati sono stati attribuiti ad ognuno dei prodotti potenzialmente in causa.

Sono stati calcolati i tassi di segnalazioni per 100.000 nuovi nati per area geografica (nord, centro e sud+isole) e anno di calendario. Per ottenere informazioni sul numero di bambini target delle vaccinazioni, sono stati utilizzati i dati ISTAT relativi ai nuovi nati in Italia, per area geografica. Considerato il limitato arco di tempo cui lo studio fa riferimento, e la relativa stabilità del numero di nuovi nati in Italia, è stato fatto riferimento alla popolazione del 2001.

Sono stati calcolati i tassi di segnalazione per 100.000 dosi di vaccino vendute per i vaccini somministrati esclusivamente nella fascia di età considerata (es. esavalenti e Hib), perché per gli altri vaccini (es. DTP, IPV e MPR) non sono disponibili i dati di vendita disaggregati per età e questi vaccini vengono largamente utilizzati anche in altre fasce di età. I dati di vendita per anno, per tipo di vaccino e prodotto commerciale sono stati forniti dalle aziende farmaceutiche all'AIFA. Per il vaccino MPR, la cui copertura per una dose entro i 24 mesi è andata progressivamente aumentando nel tempo (4, 5), il tasso di segnalazione è stato calcolato sul numero di nuovi nati tenendo conto della copertura vaccinale per anno.

È stata effettuata una descrizione delle segnalazioni in base alla gravità e alla severità degli eventi riportati ed è stata calcolata la distribuzione degli eventi severi per tipo di vaccino, età e anno di calendario.

È stata infine condotta un'analisi quantitativa delle segnalazioni spontanee utilizzando il *Proportional Reporting Ratio* (PRR). Il PRR può essere considerato un indicatore di quanto un evento in studio è segnalato in associazione a un vaccino o una categoria di vaccini. Si calcola come rapporto tra la proporzione di un particolare evento di AEFI segnalato in associazione ad

un vaccino (o ad una categoria di vaccini) e la proporzione dello stesso evento segnalato in associazione ad un altro vaccino (o ad un'altra categoria di vaccini). La significatività statistica del PRR si calcola con il test del χ^2 . Il PRR genera un "segnale" meritevole di attenzione quando è superiore a 2, con un $\chi^2 > 4$, e sono presenti almeno 3 eventi osservati (17-19).

L'analisi dei dati è stata effettuata in Access e SPSS (versione 14.0).

L'analisi delle segnalazioni spontanee di eventi avversi dovrebbe infine prevedere un processo di imputabilità dei singoli eventi segnalati. Per questo aspetto vi sono le Linee Guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Appendice B), che prevedono la classificazione delle AEFI in sei categorie (molto probabile/certa, probabile, possibile, improbabile, non correlato, non classificabile) (14, 20). Nel presente rapporto non sono state applicate queste Linee Guida dato il carattere retrospettivo delle analisi condotte e la numerosità degli eventi da riclassificare.

SEGNALAZIONI SPONTANEE PER TUTTI I VACCINI (1999-2003)

Andamento temporale e geografico

Negli anni 1999-2003, presso l'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute sono pervenute 1.114 segnalazioni spontanee per tutti i tipi di vaccino, corrispondenti ad un tasso di segnalazione medio annuale di 41,6 per 100.000 nati vivi.

La Tabella 1 riporta il numero e il tasso di segnalazione per 100.000 nuovi nati, per anno, area geografica e regione. Il numero di segnalazioni per anno è aumentato progressivamente, passando da 133 nel 1999 a 376 nel 2003. Il tasso di segnalazione si è quasi triplicato nel quinquennio, passando da 24,8 per 100.000 nuovi nati nel 1999 a 70,2 nel 2003. Il valore più alto è stato osservato proprio nel 2003.

Tabella 1. Numero di segnalazioni sospette e tasso per 100.000 nuovi nati, per regione e area geografica (1999-2003)

Regione	N. nati (2001)	N. segnalazioni					Tasso di segnalazione x 100.000				
		1999	2000	2001	2002	2003	1999	2000	2001	2002	2003
Nord	228.860	101	163	153	186	264	44,1	71,2	66,9	81,3	115,4
Piemonte	34.857	18	12	14	17	37	51,6	34,4	40,2	48,8	106,1
Val d'Aosta	1.112	-	-	-	-	1	-	-	-	-	89,9
Lombardia	85.075	3	18	17	43	38	3,5	21,2	20,0	50,5	44,7
Trentino AA	10.424	-	2	3	6	16	-	19,2	28,8	57,6	153,5
Veneto	42.204	8	19	17	23	59	19,0	45,0	40,3	54,5	139,8
Friuli VG	9.545	5	5	6	9	12	52,4	52,4	62,9	94,3	125,7
Liguria	11.368	1	1	1	1	7	8,8	8,8	8,8	8,8	61,6
Emilia R	34.275	66	106	95	87	94	192,6	309,3	277,2	253,8	274,3
Centro	95.029	8	14	18	14	29	8,4	14,7	18,9	14,7	30,5
Toscana	28.385	4	10	8	4	3	14,1	35,2	28,2	14,1	10,6
Umbria	6.761	1	-	3	-	1	14,8	-	44,4	-	14,8
Marche	12.122	1	-	-	1	10	8,2	-	-	8,2	82,5
Lazio	47.761	2	4	7	9	15	4,2	8,4	14,7	18,8	31,4
Sud-Isole	211.393	21	21	8	28	81	9,9	9,9	3,8	13,2	38,3
Abruzzo	10.867	4	1	1	4	7	36,8	9,2	9,2	36,8	64,4
Molise	2.567	1	1	-	-	-	39,0	39,0	-	-	-
Campania	66.587	4	9	1	2	32	6,0	13,5	1,5	3,0	48,1
Puglia	41.837	1	4	1	2	3	2,4	9,6	2,4	4,8	7,2
Basilicata	5.439	-	-	-	3	8	-	-	-	55,2	147,1
Calabria	18.774	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sicilia	51.890	5	4	5	12	10	9,6	7,7	9,6	23,1	19,3
Sardegna	13.432	6	2	-	5	21	44,7	14,9	-	37,2	156,3
Totale	535.282	133	198	179	228	376	24,8	37,0	33,4	42,6	70,2

In media, si è osservato un aumento annuo del tasso di segnalazione di 1,6 volte; al nord e al centro si è avuto un aumento medio annuo di circa 1,4 volte mentre al Sud e isole di circa 2 volte. Il trend temporale è visibile nella maggioranza delle regioni, pur presentando una ampia variabilità tra aree geografiche. Un incremento più marcato si è infatti osservato nelle regioni con tasso di segnalazione molto basso negli anni precedenti la riforma del sistema. Invece, in

regioni come l'Emilia Romagna, dove il tasso di segnalazione è sempre stato costante ed elevato, questo fenomeno non è stato osservato.

Caratteristiche demografiche

Il 72% (802) delle segnalazioni riguarda i bambini sotto l'anno di età, il 28% (311) quelli sopra l'anno. Osservando l'andamento per età delle segnalazioni si notano tre picchi che corrispondono all'età di vaccinazione prevista dal calendario vaccinale (3-5 mesi; 12 e 15 mesi). Non si osservano differenze per sesso ($p=0,4$) (Figura 1).

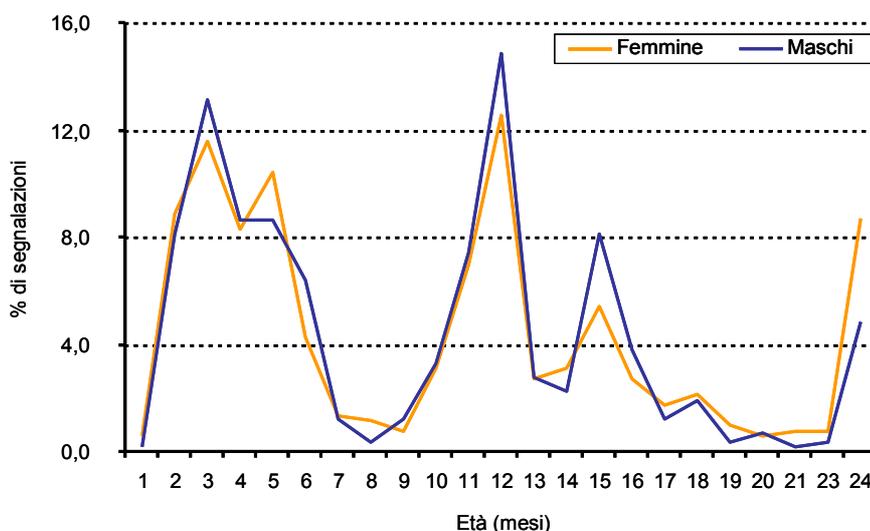


Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni spontanee per età e sesso (1999-2003)

Nel complesso delle segnalazioni, solo il 13% proviene dall'ospedale e la maggior parte sono effettuate da regioni del nord (Tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche demografiche dei soggetti con segnalazione spontanea (1999-2003)

Caratteristiche demografiche	1-12 mesi	>12 mesi
N. bambini*	802	311
Età mediana in mesi (IQR)	5 (3-11)	16 (15-23)
Sesso**		
Maschi (%)	53,9	50,2
Fonte segnalazioni***		
Ospedale (%)	13,5	18,6
Medico (%)	70,2	67,9
ASL (%)	10,5	8,7
Paziente e/o ditta	1,2	0,6
Area geografica****		
Nord (%)	78,4	76,3
Centro (%)	6,1	10,9
Sud (%)	15,1	12,2

IQR = *Interquartile Range* ; * 1 segnalazione non riportava l'età in mesi; ** 16 segnalazioni non riportavano il sesso

*** 51 segnalazioni non riportavano la fonte; **** 5 segnalazioni non riportavano l'area geografica

Tipi di vaccino utilizzati

L'analisi è stata effettuata su 1.110 segnalazioni per le quali era specificato il tipo di vaccino somministrato prima della reazione avversa. Nel periodo in studio 866 segnalazioni hanno riguardato la somministrazione di vaccini contenenti una delle possibili combinazioni degli antigeni D, T, P, HBV, OPV/IPV, Hib; 227 segnalazioni riguardavano i vaccini MPR e 17 altri vaccini (11 antipneumococco, 3 influenza, 2 antimeningococco, 1 varicella).

Nella Tabella 3 è illustrato il numero di segnalazioni spontanee per tipo di vaccino negli anni 1999-2003. Il numero di vaccini riportati nelle 1.110 segnalazioni è di 1.550 (1,4 vaccini in media per segnalazione) perché in 323 segnalazioni sono stati riportati più vaccini somministrati contemporaneamente. Queste segnalazioni riguardavano prevalentemente i vaccini contro D, T, P, HBV, OPV/IPV, Hib, che soprattutto prima dell'introduzione degli esavalenti, erano somministrati nella stessa seduta vaccinale ma tramite più prodotti commerciali.

Il numero di segnalazioni pervenute riflette gli anni di introduzione sul mercato e l'uso dei prodotti commerciali. Per i prodotti esavalenti, introdotti nel 2001, l'andamento delle segnalazioni spontanee mostra un incremento di circa 10 volte negli anni 2001-2003. Non si osservano significative differenze nel numero di segnalazioni riguardanti i due prodotti in commercio.

Per i prodotti pentavalenti, il più alto numero di segnalazioni spontanee si è osservato negli anni 2000-2001, il 76% di esse ha riguardato prodotti contenenti DTP-IPV-Hib.

Per i prodotti tetravalenti, il più alto numero di segnalazioni spontanee si è osservato negli anni 1999-2000, la quasi totalità delle segnalazioni ha riguardato prodotti contenenti DTP-HBV. Per i vaccini trivalenti, le segnalazioni spontanee sono diminuite nettamente dal 1999 al 2000, per restare pressoché costanti negli anni successivi.

Tabella 3. Numero di segnalazioni spontanee per tipo di vaccino (1999-2003)

Tipo di vaccino (antigene)	N. segnalazioni					Totale
	1999	2000	2001	2002	2003	
Esavalente (DTP+IPV+HBV+Hib)	-	-	23	98	256	377
Pentavalente	14	50	40	19	7	130
(DTP+IPV+HBV)	-	-	6	18	7	31
(DTP+IPV+Hib)	14	50	31	1	-	99
Tetravalente	51	66	46	26	5	194
(DTP+HBV)	51	66	42	25	2	186
(DTP+IPV)	-	-	4	1	3	8
Trivalente	19	10	8	11	13	61
(DTP)	16	8	7	11	12	54
(DT+HBV)	1	-	-	-	-	1
Non specificato	2	2	1	-	1	6
Bivalente	7	6	7	4	6	30
(DT)	7	6	4	3	3	23
(HBV+ Hib)	-	-	3	1	3	7
Monovalente	134	160	99	62	17	472
(HBV)	25	49	28	5	1	108
(IPV)	14	24	11	9	10	68
(OPV)	39	25	21	11	-	96
Non specif. (OPV/IPV)	12	8	2	1	1	24
(Hib)	31	50	37	36	5	159
(T)	-	1	-	-	-	1
(P)	13	3	-	-	-	16
MPR	27	41	46	66	73	253
Altri vaccini	-	1	3	4	25	33
N. segnalazioni complessive	131	197	179	228	375	1.110

Un cospicuo numero di segnalazioni (42,3%) ha riguardato vaccini monovalenti per HBV, polio ed Hib. Il numero di segnalazioni dovute a tali prodotti è sensibilmente diminuito nel 2003. Per i vaccini MPR, il numero delle segnalazioni è andato gradatamente aumentando nel corso degli anni.

La Tabella 4 mostra il numero di dosi vendute nel periodo 1999-2003 dei vaccini che sono utilizzati esclusivamente per il ciclo primario di vaccinazione, nei primi due anni di vita, e possono quindi essere direttamente confrontati con le segnalazioni di sospette AEFI in questa fascia di età. Non sono inclusi in Tabella i vaccini che possono essere somministrati oltre la prima infanzia quali DTP o DT. Negli anni 1999-2000, quando la vaccinazione con tali prodotti era diffusa, il numero di dosi vendute dei vaccini riportati in Tabella è largamente inferiore alle vaccinazioni effettuate in Italia nei nuovi nati.

Tabella 4. Numero di dosi di vaccino vendute per anno (1999-2003)

Antigene	1999	2000	2001	2002	2003	Totale
DTP+IPV+HBV+Hib	-	-	406.389	1.043.876	1.601.964	3.052.229
DTP+IPV+HBV	-	-	61.681	95.092	57.927	214.700
DTP+IPV+Hib	325.116	676.049	460.381	107.383	10.267	1.579.196
DT+HBV	20.068	630	-	-	-	20.698
HBV+Hib	-	200	20.075	12.402	6.560	39.237
Hib	738.792	667.900	554.615	349.829	59.019	2.370.155

Per i prodotti esavalenti, i dati di vendita mostrano un progressivo incremento, con un aumento di circa quattro volte dal 2001, anno di introduzione sul mercato, al 2003, quando il numero di dosi vendute è corrisposto al fabbisogno necessario per vaccinare una intera coorte di nascita (cioè 3 dosi per circa 530.000 bambini).

I prodotti pentavalenti sono stati introdotti sul mercato nel 1999, hanno avuto un picco di vendita nel 2000 e nel 2001, e successivamente sono stati utilizzati con frequenza progressivamente minore.

I vaccini tetravalenti, introdotti nel 1998, sono stati utilizzati soprattutto negli anni 1999-2000 e il loro uso è anch'esso progressivamente diminuito negli anni successivi. I prodotti contenenti esclusivamente HBV+ Hib e Hib hanno mostrato un forte decremento nelle vendite negli ultimi due anni dovuto al largo uso degli esavalenti.

Nella Figura 2 sono riportati i tassi di segnalazione di AEFI per numero di dosi di vaccino vendute, ad eccezione del tasso di segnalazione del MPR che è stato calcolato sul numero di nuovi nati tenendo conto della copertura vaccinale (4, 5).

Considerando che circa 7 milioni di dosi di vaccini (combinazione dei 6 antigeni e MPR) sono state complessivamente vendute nel 1999-2003 è possibile effettuare una stima del tasso di segnalazione di 16 per 100.000 dosi vendute.

Per quanto riguarda i vaccini esavalenti, il maggior tasso di segnalazioni si è avuto nel 2003; per i pentavalenti contenenti DTP-IPV-HBV, il tasso più alto si è osservato nel 2002, mentre per i pentavalenti con DTP-IPV-Hib, il tasso è rimasto costante nel biennio 2000-01 ed è notevolmente diminuito nel 2002, in concomitanza con la riduzione del numero di dosi vendute. Il tasso di segnalazione per Hib e MPR è andato aumentando nel corso del quinquennio.

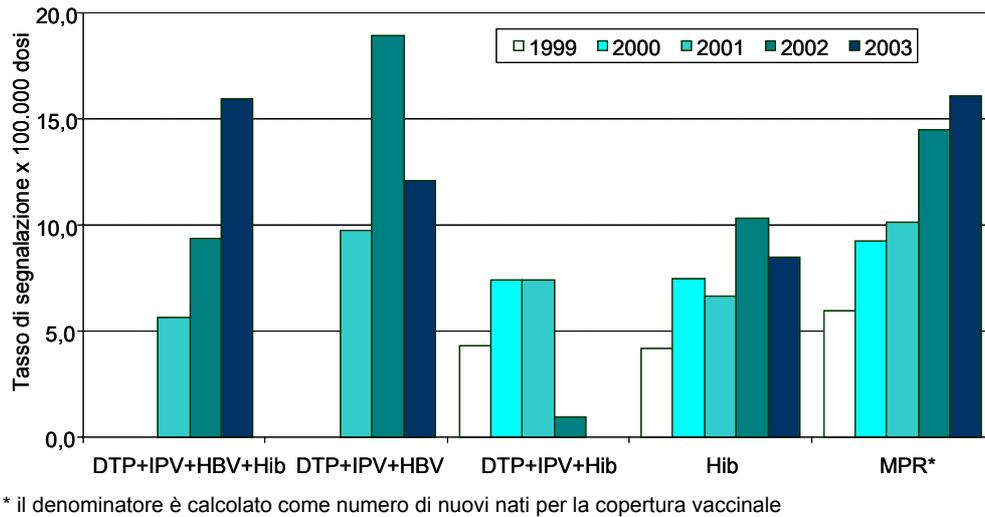


Figura 2. Tasso di segnalazione per 100.000 dosi di vaccino vendute per anno (1999-2003)

Gravità e severità delle AEFI segnalate

L'informazione sulla gravità era presente solo nel 38,5% delle AEFI segnalate. Durante il quinquennio, la percentuale di AEFI con stato di gravità specificato è rimasto abbastanza costante nel tempo e mai superiore al 50%. Tra le 429 segnalazioni nelle quali era indicata la gravità, quasi la metà era stata classificata come grave. La percentuale delle segnalazioni gravi segnalate è andata sostanzialmente diminuendo nel tempo, passando da più di 2/3 nel 1999 a meno della metà nel 2003 (Figura 3).

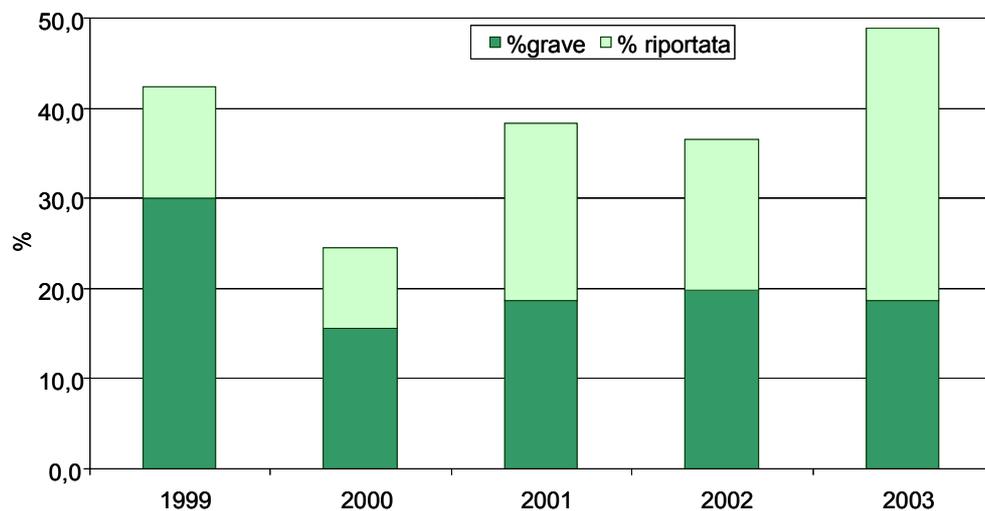


Figura 3. Percentuale delle segnalazioni con l'informazione sulla gravità e percentuale di segnalazioni gravi per anno (1999-2003)

Su 213 segnalazioni gravi pervenute al sistema di farmacovigilanza nel quinquennio 1999-2003, 27 (12,7%) AEFI hanno causato una situazione pericolosa per la vita del paziente, o invalidità, o decesso. Nella Tabella 5 sono descritte le 17 segnalazioni che riportavano come gravità pericolo di vita o invalidità. Nella metà dei casi dove era presente l'informazione, l'evento si è verificato entro le 24 ore successive alla vaccinazione. Nella maggior parte dei 9 casi nei quali è stato segnalato un pericolo di vita questo era dovuto ad un episodio di ipersensibilità immediata che ha richiesto una terapia farmacologica. In 8 casi è stata segnalata una AEFI che ha portato ad una situazione di invalidità. Vi è un caso di paralisi flaccida, segnalato in seguito a vaccinazione con DTP+HBV+OPV+Hib e insorto 30 giorni dopo la vaccinazione. Questa è l'unica AEFI per la quale in letteratura è comprovato chiaramente un nesso di causalità con il vaccino orale per la poliomielite (OPV).

Tabella 5. Lista delle 17 segnalazioni spontanee classificate come gravi-pericolo di vita; gravi-invalidità permanente (1999-2003)

Anno	Sesso	Età (mesi)	Vaccino	Intervallo* (giorni)	Descrizione AEFI	Gravità
1999	M	≥12	MPR	ND	rash cutaneo, agitazione, reazione allergica	Pericolo di vita
2000	F	≥12	MPR	ND	edema della lingua, cianosi, edema della laringe	Pericolo di vita
2001	F	≥12	MPR	0	porpora, tosse, dispnea, edema facciale, lacrimazione anomala	Pericolo di vita
2001	M	<12	DTP+IPV+Hib+HBV	0	dispnea, broncospasma	Pericolo di vita
2001	F	<12	Esavalente	36	convulsioni	Pericolo di vita
2003	M	<12	Esavalente	0	edema	Pericolo di vita
2003	M	<12	DTP+IPV+HBV	0	respiro affannoso, reazione allergica (anafilassi)	Pericolo di vita
2003	F	≥12	MPR	22	piastrinopenia acuta	Pericolo di vita
2003	M	≥12	Pneumococcico	0	agitazione, irritabilità, pianto anormale nel bambino	Pericolo di vita
1999	F	<12	DTP+HBV+OPV+Hib	30	paralisi flaccida	Invalidità
1999	F	<12	DTP+HBV+OPV	0	sordità da lesione nervo cranico	Invalidità
2001	F	<12	Esavalente	0	epilessia, rinite, convulsioni febbrili	Invalidità
2001	F	≥12	MPR+febbre gialla	ND	convulsioni, sonnolenza, febbre	Invalidità
2001	F	≥12	DTP+HBV+IPV	ND	spasmi generalizzati, ritardo nello sviluppo	Invalidità
2003	M	≥12	MPR	12	esantema da farmaci, strabismo, febbre	Invalidità
2003	F	≥12	MPR+IPV	10	convulsioni, encefalite, febbre	Invalidità
2003	M	<12	Esavalente	21	epilessia parziale, ritardo psicomotorio, deficit visus	Invalidità

* intervallo in giorni dalla somministrazione del vaccino all'insorgenza dell'AEFI segnalata; ND: non disponibile

Nella Tabella 6 sono descritte tutte le segnalazioni spontanee relative ad un esito fatale.

Nel periodo in studio sono stati segnalati dieci decessi. Quattro avevano una diagnosi ben definita (epiglottite, sepsi da *E. coli*, sepsi meningococcica, polmonite), non attribuibile alla vaccinazione. La documentazione clinica era carente in quattro dei restanti sei casi; in particolare mancavano i reperti autoptici. In base agli elementi disponibili, per questi sei casi non vi erano elementi a sostegno di una relazione causale con la vaccinazione, tranne la relazione temporale.

Tabella 6. Lista delle 10 segnalazioni spontanee relative ad un evento fatale (1999-2003)

Anno	Sesso	Età (mesi)	Vaccino	Intervallo* (giorni)	Descrizione AEFI	
					Al momento della segnalazione	Dopo la valutazione
1999	M	<12	DTP+HBV+OPV	1	morte	decesso senza causa riportata
1999	F	≥12	MPR	1	febbre	epiglottite, distress respiratorio
1999	F	<12	DTP+Hib	0	febbricola, vomito, insuff. respiratoria	sospetta encefalite virale, broncopolmonite ascessualizzata
1999	M	<12	DTP+HBV+OPV	2	epatite autoimmune	epatite acuta autoimmune
2000	M	<12	DTP+HBV+IPV	0	depressione respiratoria neonatale, pallore, morte	accertamento giudiziario, sospetta SIDS
2000	M	≥12	MPR	10	febbre, esantema scarlattiniforme	sepsi da <i>E. coli</i>
2001	M	<12	DTP+IPV+Hib+HBV	1	morte	sospetta SIDS
2003	M	≥12	DTP+MPR	9	iperpiressia	polmonite virale interstiziale
2003	F	≥12	MPR	5	inappetenza, dispnea, insuff. respiratoria	insufficienza respiratoria acuta da polmonite massiva
2003	M	<12	Esavalente	1	iperpiressia, petecchie tronco-arti	sepsi meningococcica

* intervallo in giorni dalla somministrazione del vaccino all'insorgenza dell'AEFI segnalata

Come già descritto nel capitolo “Raccolta e analisi dei dati”, considerato l’elevato numero di segnalazioni senza l’informazione sulla gravità (61,5%), è stata effettuata una nuova classificazione delle AEFI in base alla severità dell’evento clinico descritto. In base a questa classificazione, il 18,2% (203) delle segnalazioni riportava eventi severi; il 21,2% (236) riportava eventi severi e non, segnalati in una stessa scheda; il 60,6% (675) riportava eventi non severi.

Su 1.114 segnalazioni in studio, il 39,4% (439) è stato classificato come severo; la percentuale di segnalazioni severe non mostra un chiaro andamento temporale, variando da un minimo del 37% nel 2000 e 2003, ad un massimo del 46% nel 2001 (Tabella 7).

Tabella 7. Numero e percentuale delle segnalazioni definite severe per anno (1999-2003)

Anno	AEFI Severe	
	N.	%
1999	52	38,3
2000	73	37,1
2001	83	46,4
2002	91	39,9
2003	140	37,2
Totale	439	39,4

Si è potuto quindi effettuare un confronto tra la gravità della segnalazione e la nostra definizione di severità solo nelle 429 segnalazioni con informazioni complete sulla gravità

(Tabella 8). Delle 213 segnalazioni definite come gravi nel database della farmacovigilanza, 46 sono state considerate, in realtà, non severe sulla base al quadro clinico (21,6%). In queste 46 AEFI segnalate erano riportati: 20 reazioni orticarioidi, 15 reazioni locali nella sede dell'iniezione, 8 iperpiressie, 2 pallori e 1 artralgia. Delle 216 definite come non gravi, 54 sono state, invece, considerate severe sulla base dei sintomi (25,0%). In queste 54 AEFI classificate come severe erano riportati: 34 pianti persistenti, 12 episodi di ipotonia-iporesponsività, 3 vasculiti, 2 cianosi generalizzate, 2 eventi neurologici, 1 reazione anafilattoide. Questa discordanza tra le due classificazioni non mostra un andamento temporale.

Tabella 8. Gravità e severità delle AEFI segnalate (1999-2003)

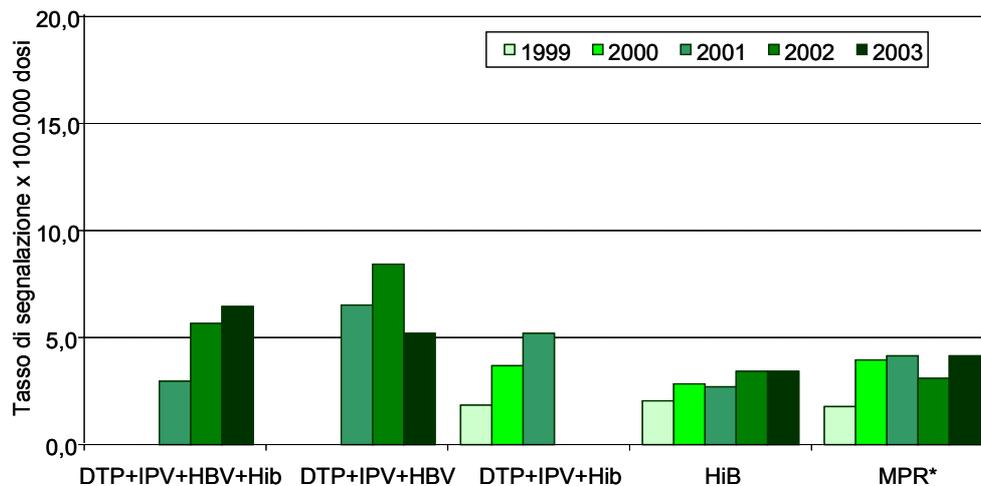
Gravità	Severità		Totale
	Sì	No	
Sì	167	46	213
No	54	162	216
Totale	221	208	429

La Tabella 9 illustra la distribuzione per tipo di vaccino delle segnalazioni severe. In questa Tabella, il totale delle segnalazioni spontanee è maggiore di quanto riportato nel testo (628, invece di 437), perché in alcune segnalazioni sono stati riportati più vaccini somministrati contemporaneamente.

Tabella 9. Numero di segnalazioni severe per tipo di vaccino (1999-2003)

Tipo di vaccino (antigene)	N. segnalazioni					Totale
	1999	2000	2001	2002	2003	
Esavalente (DTP+IPV+HBV+Hib)	-	-	12	59	103	174
Pentavalente	6	25	28	8	3	70
(DTP+IPV+HBV)	-	-	4	8	3	15
(DTP+IPV+Hib)	6	25	24	-	-	55
Tetravalente	21	25	19	6	4	75
(DTP+HBV)	21	25	17	6	1	70
(DTP+IPV)	-	-	2	-	3	5
Trivalente	9	2	2	-	3	16
(DTP)	8	1	2	-	2	13
(DT+HBV)	-	-	-	-	-	-
Non specificato	1	1	-	-	1	3
Bivalente	1	-	2	1	3	7
(DT)	1	-	-	1	-	2
(HBV+ Hib)	-	-	2	-	3	5
Monovalente	62	60	48	19	8	197
(HBV)	15	23	18	1	-	57
(IPV)	7	9	9	5	5	35
(OPV)	16	6	5	1	-	28
Non specificato (OPV/IPV)	6	2	1	-	1	10
(Hib)	15	19	15	12	2	63
(T)	-	1	-	-	-	1
(P)	3	-	-	-	-	3
MPR	8	17	19	14	19	77
Altri vaccini	-	1	2	1	8	12
N. segnalazioni complessive	50	73	83	91	140	437

La percentuale di segnalazioni severe riferite a vaccini esavalenti e pentavalenti è circa il 50% delle segnalazioni totali, e circa il 30% per l'MPR. La proporzione di eventi severe nel tempo si è mantenuta abbastanza costante per tutti i vaccini tranne che per l'MPR che mostra una quota maggiore di segnalazioni (circa 40%) nel biennio 2000-2001. Nella Figura 4 sono riportati i tassi di segnalazione x 100.000 dosi per anno delle AEFI severe. Per i vaccini MPR il denominatore è stato calcolato sul numero di nuovi nati tenendo conto della copertura vaccinale (4, 5). Il tasso di segnalazione severe per tutti i vaccini aumenta negli anni. Tassi superiori a 5 eventi severe per 100.000 dosi si osservano solo nei vaccini esavalenti e pentavalenti. I vaccini monovalenti Hib e quelli MPR, oltre a mostrare tassi più bassi, mostrano anche una stabilità dei tassi negli anni.



* il denominatore è calcolato come numero di nuovi nati per la copertura vaccinale

Figura 4. Tasso di segnalazioni severe per 100.000 dosi di vaccino vendute per anno (1999-2003)

Descrizione degli eventi segnalati

Sono stati riportati 1.759 eventi nelle 1.114 segnalazioni in studio (1,6 eventi per segnalazione). Di questi 534 (30,4%) sono stati classificati come eventi severe (riportati in 439 segnalazioni) e 1.225 (69,6%) come eventi non severe (riportati in 911 segnalazioni).

Le analisi presentate in questa sezione si riferiscono al totale degli eventi riportati nelle segnalazioni. In ogni Tabella (Tabelle 10-15) sono riportati tutti gli eventi (severi e non) in relazione all'anno di calendario, all'età e al tipo di vaccino e in ogni Figura (Figure 5, 6 e 7) sono riportate le distribuzioni percentuali degli eventi severe e non severe per anno di calendario, età e tipo di vaccino.

Nelle Figure gli eventi severe sono stati raggruppati in: pianto persistente, ipotonia-iporesponsività, convulsioni, eventi neurologici (encefalite/encefalopatia, lesione dei nervi cranici e altre manifestazioni neurologiche), ipersensibilità immediata e altri eventi severe. Gli eventi non severe sono stati raggruppati in: febbre, reazioni locali, reazioni cutanee (orticaria e esantema morbilliforme) e altri eventi non severe.

Eventi per periodo di calendario

Il rapporto tra il numero di eventi severi e le segnalazioni è di 1,2. Il numero di eventi severi è aumentato durante i 5 anni di osservazione ma questo aumento è stato proporzionale all'aumento di tutte le segnalazioni (Tabella 10, Figura 5). Tra gli eventi severi segnalati, il più frequente è stato il pianto persistente (11,5%), seguito dagli episodi di ipotonia-iporesponsività (6,3%), dalle convulsioni (3,2%), dalle manifestazioni neurologiche (1,7%) e dai fenomeni di ipersensibilità immediata (1,6%).

Il rapporto tra il numero di eventi non severi e le segnalazioni è di 1,3; anche il numero di eventi non severi è aumentato proporzionalmente negli anni (Tabella 11, Figura 5). La maggior parte delle segnalazioni di eventi non severi ha riguardato la febbre (23,2%), seguita dalle reazioni locali (18,6%), dall'esantema morbilliforme (6,9%) e dall'orticaria (6,5%). Nel 1999 il pianto persistente e l'ipotonia-iporesponsività sono stati segnalati con una frequenza simile (circa il 10% ognuna), mentre dal 2000 in poi l'evento severo più segnalato è stato il pianto persistente. La proporzione di convulsioni si è mantenuta costante nel corso degli anni, così come quella degli eventi non severi più comunemente segnalati, quali febbre, reazione locale, esantema e agitazione.

Tabella 10. Numero di eventi severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per anno (1999-2003)

Tipo di evento	1999		2000		2001		2002		2003		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Pianto persistente	17	8,7	43	13,3	39	13,3	47	13,2	57	9,7	203	11,5
Ipotonia-iporesponsività	18	9,2	8	2,5	20	6,8	29	8,1	36	6,1	111	6,3
Convulsioni	8	4,1	5	1,5	11	3,7	12	3,4	20	3,4	56	3,2
Altre manifestazioni neurologiche	4	2,0	6	1,9	7	2,4	4	1,1	9	1,5	30	1,7
Ipersensibilità immediata	1	0,5	5	1,5	6	2,0	3	0,8	13	2,2	28	1,6
Cianosi generalizzata	2	1,0	3	0,9	8	2,7	4	1,1	7	1,2	24	1,4
Trombocitopenie	-	-	8	2,5	2	0,7	7	2,0	6	1,0	23	1,3
Encefalite/encefalopatia	5	2,6	1	0,3	3	1,0	-	-	3	0,5	12	0,7
Decessi	4	2,0	2	0,6	1	0,3	-	-	3	0,5	10	0,6
Collasso/sincope	2	1,0	1	0,3	1	0,3	1	0,3	2	0,3	7	0,4
Apnea	-	-	-	-	5	1,7	-	-	2	0,3	7	0,4
Vasculite	-	-	1	0,3	2	0,7	1	0,3	2	0,3	6	0,3
Sepsi	1	0,5	1	0,3	-	-	-	-	2	0,3	4	0,2
Lesioni dei nervi cranici	1	0,5	-	-	1	0,3	1	0,3	1	0,2	4	0,2
Diabete	-	-	-	-	-	-	1	0,3	1	0,2	2	0,1
Epatite acuta	2	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,1
Anemia emolitica	-	-	2	0,6	-	-	-	-	-	-	2	0,1
Altri*	2	1,0	-	-	-	-	-	-	1	0,2	3	0,2
Totale	67	34,2	86	26,6	106	36,1	110	30,8	165	28,0	534	30,4

* 1 reazione allergica, 1 agitazione e 1 edema che hanno messo in pericolo di vita i pazienti

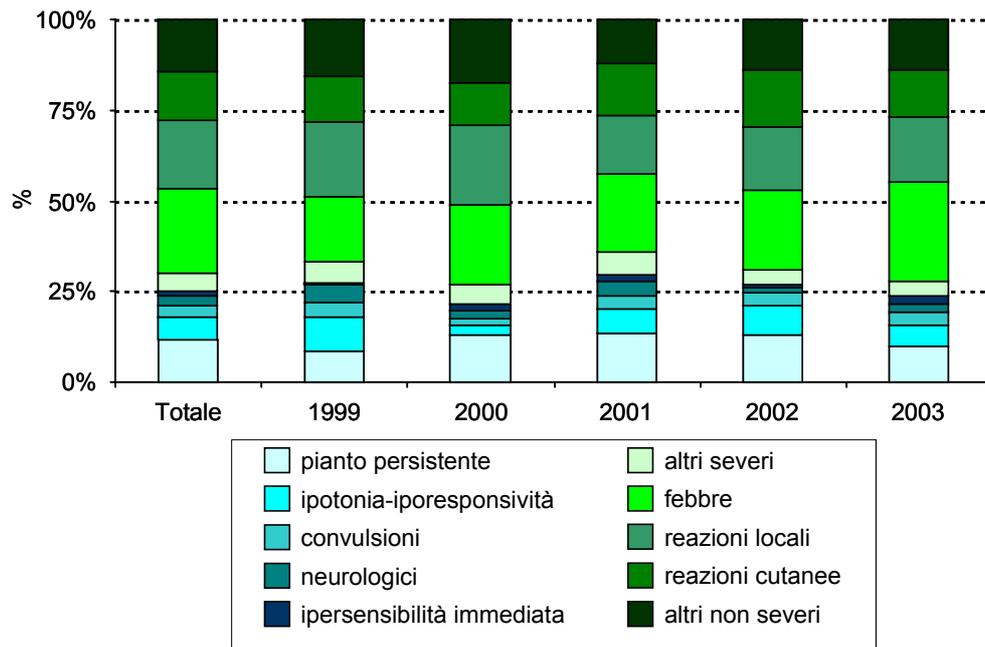


Figura 5. Distribuzione percentuale degli eventi per anno di calendario (1999-2003)

Tabella 11. Numero di eventi non severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per anno (1999-2003)

Tipo di evento	1999		2000		2001		2002		2003		Totale	
	N.	%	N.	%								
Febbre	35	17,9	71	22,0	63	21,4	78	21,8	161	27,3	408	23,2
Reazioni locali	41	20,9	71	22,0	48	16,3	63	17,6	105	17,8	328	18,6
Esantema morbilliforme	10	5,1	17	5,3	20	6,8	39	10,9	35	5,9	121	6,9
Orticaria	13	6,6	22	6,8	22	7,5	17	4,8	41	7,0	115	6,5
Agitazione	4	2,0	20	6,2	10	3,4	15	4,2	34	5,8	83	4,7
Pallore	9	4,6	14	4,3	13	4,4	9	2,5	13	2,2	58	3,3
Vomito	8	4,1	8	2,5	4	1,4	7	2,0	17	2,9	44	2,5
Diarrea	2	1,0	6	1,9	3	1,0	4	1,1	3	0,5	18	1,0
Adenomegalia	3	1,5	4	1,2	-	-	5	1,4	3	0,5	15	0,9
Artralgia	-	-	1	0,3	3	1,0	3	0,8	5	0,8	12	0,7
Tremore	1	0,5	1	0,3	1	0,3	4	1,1	5	0,8	12	0,7
Altro*	2	1,0	1	0,3	-	-	1	0,3	1	0,2	5	0,3
Vertigini	1	0,5	1	0,3	-	-	-	-	1	0,2	3	0,2
Acrodermatite	-	-	-	-	1	0,3	2	0,6	-	-	3	0,2
Totale	129	65,8	237	73,4	188	63,9	247	69,2	424	72,0	1.225	69,6

* 3 sonnolenza; 1 pianto insistente per 1 ora; 1 patologia dell'apparato respiratorio

Eventi per classi di età

I 534 eventi severi segnalati sono distribuiti in maniera diversa nelle diverse classi di età (Tabella 12 e Figura 6). Infatti, nella classe di età 1-3 mesi la quota di eventi severi rappresenta circa la metà degli eventi totali (46,7%), dai 4 mesi di età in poi la percentuale di eventi avversi severi diminuisce gradatamente, mantenendosi al di sotto del 25% per i bambini con più di 7 mesi.

Tabella 12. Numero di eventi severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per età (1999-2003)

Tipo di evento	1-3 mesi		4-6 mesi		7-12 mesi		>12 mesi	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Pianto persistente	92	25,0	56	13,4	35	7,7	17	3,3
Ipotonia-iporesponsività	40	10,9	32	7,5	22	4,9	17	3,3
Convulsioni	4	1,1	20	4,7	14	3,1	18	3,5
Altre manifestazioni neurologiche	6	1,6	8	1,9	6	1,3	10	2,0
Ipersensibilità immediata	3	0,8	5	1,2	6	1,3	14	2,8
Cianosi generalizzata	7	1,9	7	1,6	2	0,4	8	1,6
Trombocitopenie	4	1,1	4	0,9	6	1,3	9	1,8
Encefalite/encefalopatia	2	0,5	4	0,9	4	0,9	2	0,4
Decessi	4	1,1	1	0,2	1	0,2	4	0,8
Collasso/sincope	3	0,8	1	0,2	1	0,2	2	0,4
Apnea	5	1,4	2	0,5	-	-	-	-
Vasculite	-	-	2	0,5	1	0,2	3	0,6
Sepsi	-	-	1	0,2	-	-	3	0,6
Lesioni dei nervi cranici	-	-	1	0,2	2	0,4	1	0,2
Diabete	-	-	1	0,2	-	-	1	0,2
Epatite acuta	2	0,5	-	-	-	-	-	-
Anemia emolitica	-	-	1	0,2	-	-	1	0,2
Altri*	-	-	1	0,2	-	-	2	0,4
Totale	172	46,7	148	34,8	100	22,1	112	22,0

* 1 reazione allergica, 1 agitazione e 1 edema che hanno messo in pericolo di vita i pazienti

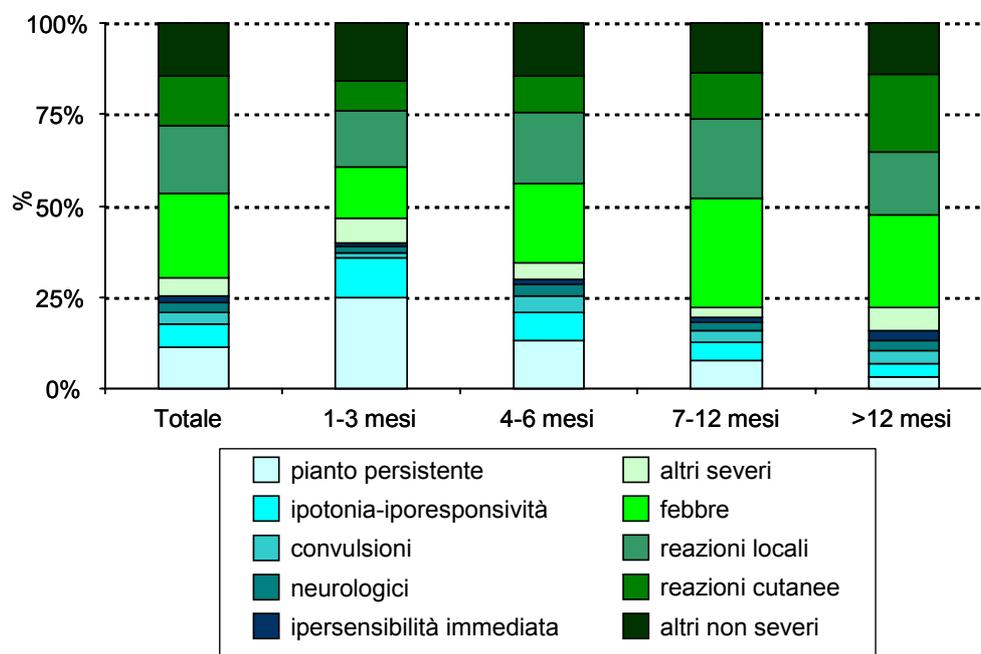


Figura 6. Distribuzione percentuale degli eventi per età (1999-2003)

Nei bambini con meno di 4 mesi, l'evento più frequentemente osservato è stato il pianto persistente (25,0%), seguito dagli episodi di ipotonia-iporesponsività (10,9%); si sono osservati alcuni episodi convulsivi (1,1%). Eventi quali l'apnea e l'epatite acuta, seppur osservati in pochi casi (5 e 2 rispettivamente), sono stati segnalati quasi esclusivamente in questa fascia di età. Nei bambini di età compresa tra i 4 e i 12 mesi, si è osservato un numero di convulsioni maggiori rispetto ai bambini sotto i 3 mesi di età (13,7%). Nei bambini di età superiore a 12 mesi, rispetto ai bambini sotto l'anno, si è osservata una diminuzione significativa di segnalazioni riguardanti il pianto persistente (3,3% vs 14,7%) e l'ipotonia-iporesponsività (3,3% vs 7,5%), mentre si è avuto un aumento delle reazioni di ipersensibilità immediata (2,8% vs 1,3%). Episodi di cianosi si sono osservati in modo uniforme sia sotto i 6 mesi che sopra l'anno di età.

La proporzione di eventi non severi segnalati non mostra un andamento specifico per età, ad eccezione dell'esantema morbilliforme e del vomito che sono più frequentemente segnalati nei bambini sopra l'anno (17,1% e 3,5% sopra l'anno di età e 2,7% e 2,1% in quelli sotto) e dell'orticaria che mostra invece un andamento opposto (7,5% nei bambini sotto l'anno e 4,1% in quelli sopra) (Tabella 13 e Figura 6).

Tabella 13. Numero di eventi non severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per età (1999-2003)

Tipo di evento	1-3 mesi		4-6 mesi		7-12 mesi		>12 mesi	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Febbre	51	13,9	92	21,6	135	29,8	130	25,6
Reazioni locali	57	15,5	82	19,3	100	22,1	87	17,1
Esantema morbilliforme	1	0,3	7	1,6	26	5,7	87	17,1
Orticaria	28	7,6	35	8,2	30	6,6	21	4,1
Agitazione	22	6,0	23	5,4	19	4,2	19	3,7
Pallore	24	6,5	12	2,8	10	2,2	12	2,4
Vomito	4	1,1	10	2,4	12	2,6	18	3,5
Diarrea	-	-	7	1,6	7	1,5	4	0,8
Adenomegalia	-	-	1	0,2	7	1,5	7	1,4
Artralgia	3	0,8	2	0,5	1	0,2	6	1,2
Tremore	3	0,8	4	0,9	3	0,7	2	0,4
Altro*	3	0,8	1	0,2	1	0,2	-	-
Vertigini	-	-	-	-	1	0,2	2	0,4
Acrodermatite	-	-	1	0,2	1	0,2	1	0,2
Totale	196	53,3	277	65,2	353	77,9	396	78,1

* 3 sonnolenza; 1 pianto insistente per 1 ora; 1 patologia dell'apparato respiratorio

Eventi per tipo di vaccino

Osservando la distribuzione percentuale degli eventi per tipo di vaccino (Tabella 14 e Figura 7), la quota di eventi severi varia a seconda del tipo di prodotto considerato.

Nel complesso, la maggiore proporzione di eventi severi è stata segnalata dopo la somministrazione di vaccini pentavalenti (circa il 40%) e di vaccini esavalenti e tetravalenti (circa il 30%). I vaccini MPR e DTP hanno una proporzione di eventi severi inferiore al 25%.

Gli eventi severi maggiormente segnalati sono stati il pianto persistente e l'ipotonia-iporesponsività, osservati con maggior frequenza nei vaccini che si somministrano nel primo anno di vita, e le convulsioni la cui percentuale è pressochè stabile per tutti i vaccini.

Per quanto riguarda gli altri eventi segnalati in seguito a somministrazione di vaccini MPR, quelli manifestatisi maggiormente sono stati i fenomeni di ipersensibilità immediata (2,8%), le

trombocitopenie (2,6%), e le cianosi (2,1%). Sono stati segnalati inoltre un caso di encefalite e due casi di encefalopatia, pari ad una frequenza stimata di un caso di encefalite per 2.000.000 circa di vaccinazioni effettuate. La stima di frequenza è invece di un caso ogni 700.000 vaccinazioni se si considerano insieme encefaliti ed encefalopatie.

Le segnalazioni non severe (Tabella 15 e Figura 7) in seguito a somministrazione di vaccini esavalenti riportate con maggior frequenza sono state la febbre (25,8%) e le reazioni locali (18,1%). Queste ultime sono state frequenti anche nei vaccini pentavalenti con componente HBV (29,2%) e nei trivalenti DTP (39,1%). Per quanto riguarda gli eventi segnalati in seguito a somministrazione di vaccini MPR, il più frequente è stato l'esantema (28,7%) seguito dalla febbre (24,2%). Vi sono stati, inoltre, 15 casi di adenomegalia e 5 di artralgia.

Tabella 14. Numero di eventi severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per tipo di vaccino (1999-2003)

Tipo di evento	Esavalente		DTP-IPV-Hib		DTP-IPV-HBV		DTP-HBV		DTP		MPR	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Pianto persistente	84	14,2	39	24,8	10	20,8	36	12,0	7	8,0	10	2,4
Ipotonia-iporesponsività	54	9,2	7	4,5	7	14,6	22	7,3	5	5,7	14	3,3
Convulsioni	18	3,1	2	1,3	1	2,1	13	4,3	2	2,3	17	4,0
Altre manifestazioni neurologiche	7	1,2	2	1,3	2	4,2	7	2,3	1	1,1	8	1,9
Ipersensibilità immediata	10	1,7	2	1,3	1	2,1	1	0,3	-	-	12	2,8
Cianosi generalizzata	10	1,7	1	0,6	-	-	4	1,3	-	-	9	2,1
Trombocitopenie	9	1,5	2	1,3	-	-	1	0,3	-	-	11	2,6
Encefalite/encefalopatia	1	0,2	2	1,3	1	2,1	1	0,3	3	3,4	3	0,7
Decessi	1	0,2	1	0,6	-	-	3	1,0	2	2,3	4	0,9
Collasso/sincope	3	0,5	1	0,6	-	-	1	0,3	-	-	1	0,2
Apnea	2	0,3	1	0,6	-	-	4	1,3	-	-	-	-
Vasculite	1	0,2	1	0,6	-	-	1	0,3	-	-	3	0,7
Sepsi	1	0,2	-	-	-	-	-	-	1	1,1	3	0,7
Lesioni dei nervi cranici	-	-	1	0,6	-	-	1	0,3	-	-	1	0,2
Diabete	2	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epatite acuta	-	-	1	0,6	-	-	1	0,3	-	-	-	-
Anemia emolitica	-	-	1	0,6	-	-	-	-	-	-	1	0,2
Altri*	1	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,5
Totale	204	34,6	64	40,8	22	45,8	96	32,0	21	24,1	99	23,4

* 1 reazione allergica, 1 agitazione e 1 edema che hanno messo in pericolo di vita i pazienti

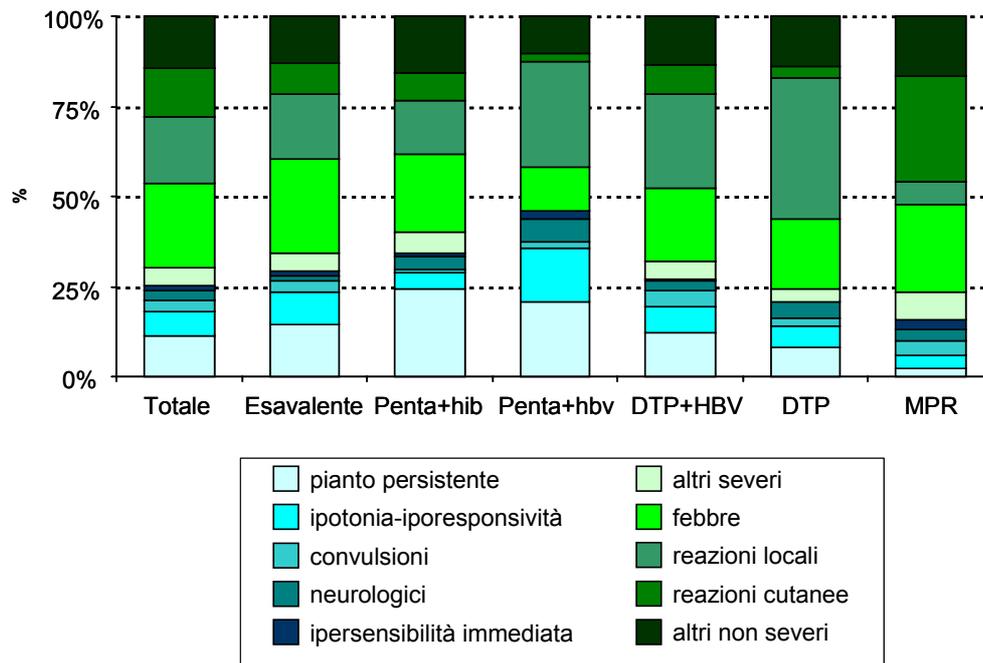


Figura 7. Distribuzione percentuale degli eventi per tipo di vaccino (1999-2003)

Tabella 15. Numero di eventi non severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per tipo di vaccino (1999-2003)

Tipo di evento	Esavalente		DTP-IPV-Hib		DTP-IPV-HBV		DTP-HBV		DTP		MPR	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Febbre	152	25,8	34	21,7	6	12,5	61	20,3	17	19,5	102	24,2
Reazioni locali	107	18,1	23	14,6	14	29,2	78	26,0	34	39,1	28	6,6
Esantema morbilliforme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	121	28,7
Orticaria	50	8,5	12	7,6	1	2,1	24	8,0	3	3,4	2	0,5
Agitazione	39	6,6	5	3,2	1	2,1	17	5,7	2	2,3	12	2,8
Pallore	14	2,4	10	6,4	-	-	15	5,0	4	4,6	13	3,1
Vomito	13	2,2	4	2,5	1	2,1	3	1,0	4	4,6	13	3,1
Diarrea	4	0,7	2	1,3	1	2,1	3	1,0	1	1,1	4	0,9
Adenomegalia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	3,6
Artralgia	2	0,3	-	-	1	2,1	-	-	-	-	5	1,2
Tremore	4	0,7	-	-	1	2,1	2	0,7	-	-	2	0,5
Altro*	1	0,2	3	1,9	-	-	1	0,3	-	-	-	-
Vertigini	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0,7
Acrodermatite	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,1	3	0,7
Totale	386	65,4	93	59,2	26	54,2	204	68,0	66	75,9	323	76,5

* 3 sonnolenza; 1 pianto insistente per 1 ora; 1 patologia dell'apparato respiratorio

Analisi quantitativa delle AEFI

Il PRR di alcuni eventi è riportato nella Tabella 16. Il PRR, come abbiamo detto nel capitolo “Raccolta e analisi dei dati”, è il rapporto tra la proporzione di un particolare evento di AEFI in un vaccino (o in una categoria di vaccini) e la proporzione dello stesso evento in un altro vaccino (o in un'altra categoria di vaccini) ed è un indicatore del grado di concentrazione di un evento in un vaccino. Il PRR viene considerato un “segnale” di attenzione quando è superiore a 2, con un χ^2 superiore a 4 e almeno 3 eventi segnalati.

Gli eventi avversi per i quali i criteri sopradescritti sono stati superati sono: le reazioni di ipersensibilità immediata e le trombocitopenie in seguito a somministrazione di vaccini MPR, l'ipotonia-iporesponsività e il pianto persistente per i vaccini esavalenti nel biennio 2002-2003, il pianto persistente e le reazioni locali (solo per il biennio 2002-2003) per i vaccini pentavalenti.

Tabella 16. PRR degli eventi segnalati per tipo di vaccino e anno (1999-2003)

Tipo di evento per vaccino	1999-2001	2002-2003	Totale
Esavalente			
Tutti gli eventi severi	1,3	1,7	1,3
Eventi neurologici	0,8	0,4	0,4
Convulsioni	1,9	0,7	0,9
Trombocitopenie	-	1,6	1,3
Ipotonia-iporesponsività	2,6*	2,2*	1,9
Pianto persistente	0,9	2,4*	1,4
Ipersensibilità	-	0,4	1,1
Febbre	1,1	1,1	1,2
Reazioni locali	0,4	1,2	1,0
Pentavalente			
Tutti gli eventi severi	1,5	1,1	1,4
Eventi neurologici	1,1	2,8	1,6
Convulsioni	0,6	-	0,4
Trombocitopenie	1,0	-	0,7
Ipotonia-iporesponsività	0,9	2,3*	1,2
Pianto persistente	2,7*	1,9	2,4*
Ipersensibilità	0,8	1,5	0,9
Febbre	1,0	0,6	0,8
Reazioni locali	0,7	2,0*	1,0
MPR			
Tutti gli eventi severi	0,9	0,6	0,7
Eventi neurologici	1,6	0,7	1,2
Convulsioni	1,7	1,3	1,5
Trombocitopenie	5,2*	2,1	3,1*
Ipotonia-iporesponsività	0,7	0,3	0,5
Pianto persistente	0,2	0,2	0,2
Ipersensibilità	6,9*	1,1	2,6*
Febbre	1,3	1,0	1,1
Reazioni locali	0,3	0,3	0,3

* PRR > 2; $\chi^2 > 4$; n. ≥ 3

SEGNALAZIONI SPONTANEE PER TUTTI I VACCINI (2004)

Andamento temporale e geografico

Sono state analizzate 941 segnalazioni spontanee per tutti i tipi di vaccino che sono pervenute all'ufficio della farmacovigilanza dell'AIFA durante il 2004.

La Tabella 17 riporta il numero e il tasso di segnalazione per 100.000 nuovi nati, per anno, regione e area geografica. Anche durante questo anno, il più alto tasso di segnalazione si è registrato al nord, le regioni che notificano di più su tutto il territorio sono il Veneto e l'Emilia Romagna. La Calabria rimane la regione con il più basso numero di segnalazioni, mentre alla fine del 2004 non sono risultavano essere pervenute segnalazioni dalla regione Molise.

Tabella 17. Numero di segnalazioni sospette e tasso per 100.000 nuovi nati, per regione e area geografica (2004)

Area geografica	N. nati (2001)	N. segnalazioni	Tasso di segnalazione (x 100.000)
Nord	228.860	634	277,0
Piemonte	34.857	68	195,1
Val d'Aosta	1.112	4	359,7
Lombardia	85.075	159	186,9
Trentino AA	10.424	21	201,5
Veneto	42.204	191	452,6
Friuli VG	9.545	16	167,6
Liguria	11.368	10	88,0
Emilia R	34.275	164	478,5
Centro	95.029	123	129,4
Toscana	28.385	32	112,7
Umbria	6.761	8	118,3
Marche	12.122	40	330,0
Lazio	47.761	43	90,0
Sud-Isole	211.393	185	87,5
Abruzzo	10.867	14	128,8
Molise	2.567	-	-
Campania	66.587	21	31,5
Puglia	41.837	11	26,3
Basilicata	5.439	7	128,7
Calabria	18.774	5	26,6
Sicilia	51.890	112	215,8
Sardegna	13.432	15	111,7
Totale	535.282	941	175,8

Caratteristiche demografiche

La Figura 8 mostra la distribuzione cumulativa delle segnalazioni spontanee per mese di età e sesso. Il grafico è stato effettuato solo per i 564 bambini nel primo anno di vita (60%) poiché per i 377 nel secondo anno di età, l'informazione sull'età in mesi era disponibile solo per il 6,3% dei casi.

Osservando l'andamento per età delle segnalazioni si notano i due picchi che corrispondono all'età di vaccinazione prevista dal calendario vaccinale (3-5 mesi; 11-12 mesi).

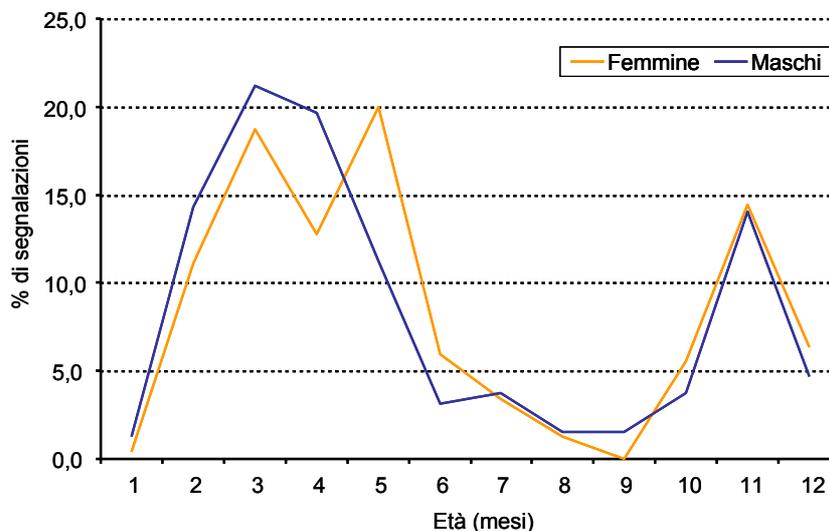


Figura 8. Distribuzione delle segnalazioni spontanee per mese di età e sesso nel primo anno di vita (2004)

La Tabella 18 mostra le caratteristiche dei soggetti con segnalazioni di reazioni avverse separate per anno di età. Complessivamente la metà circa dei bambini è di sesso maschile; solo un sesto delle segnalazioni proviene dall'ospedale, la maggior parte delle segnalazioni sono state effettuate da regioni del nord.

Tabella 18. Caratteristiche dei soggetti con segnalazioni spontanee (2004)

Caratteristiche		1-12 mesi	>12 mesi
Età mediana in mesi (IQR)		4 (3-8)	-
Sesso			
	Maschi (%)	55,2	51,7
Fonte segnalazioni			
	Medico (%)	51,5	49,6
	Ospedale (%)	15,3	17,5
	Ditta	2,2	1,8
	Paziente (%)	0,1	-
	Altro* (%)	30,9	31,0
Area geografica			
	Nord (%)	67,3	67,4
	Centro (%)	13,1	13,3
	Sud (%)	19,6	19,4

IQR = *Interquartile Range*; * nella voce altro sono inclusi i segnalatori il cui profilo era diverso dal MMG o dal medico ospedaliero, prevalentemente si tratta di medici vaccinatori dei centri vaccinali

Tipi di vaccino utilizzati

Nella Tabella 19 è illustrato il numero di segnalazioni spontanee per tipo di vaccino nel 2004. Il numero di segnalazioni pervenute riflette da una parte l'uso pressochè esclusivo di prodotti combinati esavalenti per le vaccinazioni del ciclo vaccinale primario e dall'altra l'introduzione sul

mercato dei nuovi vaccini per lo pneumococco, il meningococco e la varicella.

Il numero di vaccini riportati nelle 941 segnalazioni è di 1.051 (1,1 vaccini in media per segnalazione). Le 110 segnalazioni dove sono stati riportati più vaccini somministrati contemporaneamente riguardano prevalentemente la somministrazione nella stessa seduta vaccinale di vaccini esavalenti o MPR con vaccini antimeningococco, pneumococco coniugato o varicella.

Tabella 19. Numero di segnalazioni spontanee per tipo di vaccino (2004)

Tipo di vaccino (antigene)		N. segnalazioni
Esavalente	(DTP+IPV+HBV+Hib)	636
Pentavalente	(DTP+IPV+HBV)	6
Tetavalente	(DTP+IPV)	6
Trivalente	(DTP)	23
Bivalente	(DT)	5
	(HBV-Hib)	2
Monovalente	(HBV)	5
	(IPV)	27
	(Hib)	7
MPR		207
Altri vaccini	(Pneumococco coniugato)	90
	(Meningococco)	12
	(Varicella)	11
	(Antinfluenzali)	10
	(Altri)	4
N. segnalazioni complessive		941

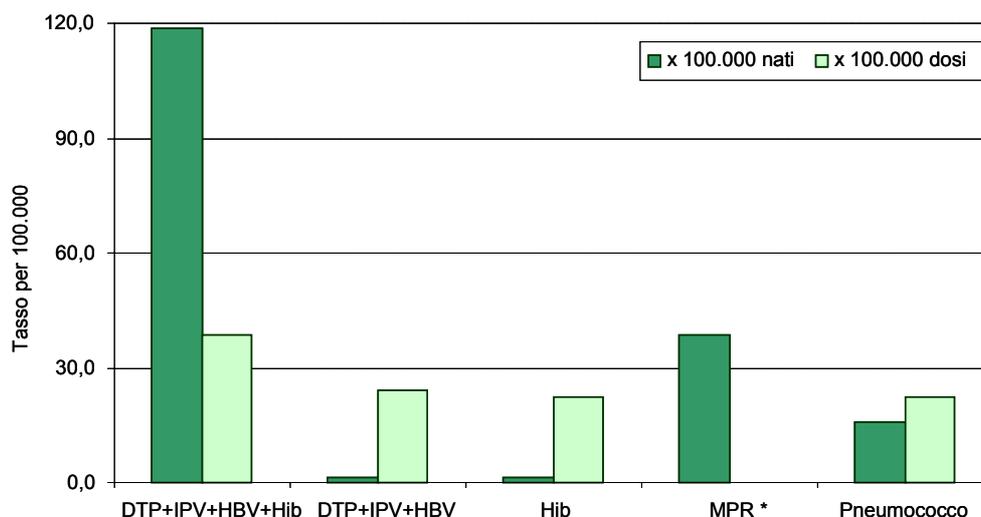
La Tabella 20 mostra il numero di dosi di vaccino vendute nel 2004 dei vaccini che sono utilizzati esclusivamente per il ciclo primario di vaccinazione, nei primi due anni di vita, e possono quindi essere direttamente confrontati con le segnalazioni di sospette AEFI in questa fascia di età. Per i prodotti esavalenti, il numero di dosi vendute è corrisposto al fabbisogno necessario per vaccinare una intera coorte di nascita (cioè 3 dosi per circa 530.000 bambini). Tuttavia, vi sono state ancora alcune migliaia di dosi di pentavalente DTP-IPV-HBV e di bivalente HBV-Hib vendute.

Dai dati di vendita si osserva il consolidamento dell'uso del vaccino antipneumococco recentemente introdotto sul mercato.

Nella Figura 9 sono riportati i tassi di segnalazione di AEFI per nati vivi e per numero di dosi di vaccino venduto durante l'anno, ad eccezione del tasso di segnalazione del MPR che è stato calcolato solo sul numero di nuovi nati tenendo conto della copertura vaccinale (5). Anche in questo caso il tasso di segnalazione per numero di nati mostra un andamento molto diverso rispetto a quello per dosi vendute. Considerando circa 3 milioni le dosi di vaccino vendute nel 2004, si può effettuare una stima del tasso di segnalazione di tutte le AEFI di 28 per 100.000 dosi vendute.

Tabella 20. Numero di dosi di vaccino vendute (2004)

Antigene	Totale
DTP+IPV+HBV+Hib	1.647.324
DTP+IPV+HBV	24.714
HBV+Hib	5.366
Hib	31.046
Pneumococco coniugato	379.817



* il denominatore è calcolato come numero di nuovi nati per la copertura vaccinale

Figura 9. Tasso di segnalazione per 100.000 nati vivi e per 100.000 dosi di vaccino vendute (2004)

Gravità e severità delle AEFI segnalate

In questo anno l'informazione sulla gravità era presente quasi nel 90% delle segnalazioni (836), 134 AEFI sono state segnalate come gravi (14%).

La maggior parte di queste (120/134; 90%) erano classificate come gravi perchè avevano comportato il ricovero in ospedale (Tabella 21).

Tabella 21. Numero e percentuale delle segnalazioni per gravità (2004)

Gravità delle segnalazioni	AEFI	
	N.	%
Non gravi	702	74,6
Gravi	134	14,2
<i>Ospedale o prolungamento della malattia</i>	120	12,7
<i>Pericolo di vita</i>	8	0,9
<i>Decesso</i>	6	0,6
Non riportata	105	11,2
Totale	941	

Nella Tabella 22 sono descritte le 8 segnalazioni che hanno messo in pericolo la vita del paziente. Si sono verificati 2 episodi di ipersensibilità (una generalizzata e l'altra cutanea), 1 esantema morbilliforme, 2 trombocitopenie, 1 episodio convulsivo, 1 episodio di ipertono con cianosi e 1 caso di meningoencefalite.

Tabella 22. Lista delle 8 segnalazioni spontanee classificate come gravi-pericolo di vita (2004)

Sesso	Età (mesi)	Vaccino	Intervallo* (giorni)	Descrizione AEFI
M	<12	Esavalente+MPR	0	orticaria
F	≥12	MPR	14	porpora, trombocitopenia
F	≥12	MPR+ Varicella	22	trombocitopenia
F	≥12	MPR	0	difficoltà nella respirazione, eruzione cutanea, tachicardia, lacrimazione anormale
M	≥12	MPR+pneumococco	6	congiuntivite, tosse, esantemi, febbre
F	≥12	MPR	6	cianosi, iperpiressia, ipertono
M	≥12	Esavalente+pneumococco	7	meningoencefalite
F	≥12	Esavalente	0	convulsioni

* intervallo in giorni dalla somministrazione del vaccino all'insorgenza dell'AEFI segnalata

Nella Tabella 23 sono riportati i 6 decessi segnalati nell'anno 2004. Uno di questi non era classificabile perché le informazioni disponibili erano insufficienti; la documentazione clinica era carente in due dei restanti cinque casi, in particolare perché mancavano i reperti autoptici. In base agli elementi disponibili, per questi cinque casi non vi erano elementi a sostegno di una relazione causale con la vaccinazione, tranne la relazione temporale.

Tabella 23. Lista delle 6 segnalazioni spontanee relative ad un evento fatale (2004)

Sesso	Età (mesi)	Vaccino	Intervallo* (giorni)	Descrizione AEFI	
				Al momento della segnalazione	Dopo la valutazione
F	<12	Esavalente	0	morte	anomalia del nodo del seno, possibile focolaio per aritmia, quadro anatomo-patologico cerebrale compatibile con SIDS
F	<12	Esavalente	0	morte	distress respiratorio acuto, insuff. multiorgano, shock anafilattico
M	<12	Esavalente	1	febbre	shock anafilattico
F	<12	Esavalente	6	SIDS	fibrillazione ventricolare, arresto cardiorespiratorio
M	≥12	MPR	25	crisi convulsive cerebrali	stato di male epilettico
F	≥12	Esavalente + pneumococco	5	febbre, conati di vomito	informazione non disponibile

* intervallo in giorni dalla somministrazione del vaccino all'insorgenza dell'AEFI segnalata

Anche se l'informazione sulla gravità era presente nella maggior parte delle segnalazioni del 2004, abbiamo ritenuto opportuno applicare la classificazione in eventi severi e non severi, da noi utilizzata anche per i dati del 1999-2003, in modo da poter confrontare gli eventi di questo anno con quelli del quinquennio precedente. In base a questa classificazione, il 12,0% (113) delle segnalazioni riportava eventi severi; il 16,6% (156) riportava eventi severi e non, segnalati in una stessa scheda; il 71,4% (672) riportava eventi non severi. Quindi, su 941 segnalazioni in studio, il 28,6% (269) è stato classificato come severo.

Nelle 836 segnalazioni con informazioni complete sulla gravità è stato effettuato un confronto tra la gravità della segnalazione e la nostra definizione di severità (Tabella 24). Delle 134 segnalazioni definite come gravi nel database della farmacovigilanza, 40 sono state considerate, in realtà, non severe sulla base al quadro clinico (29,8%). In queste 40 AEFI segnalate erano riportati: 12 episodi di iperpiressia, 10 reazioni orticarioidi, 9 reazioni locali nella sede dell'iniezione, 3 esantemi morbilliformi, 1 episodio di gastroenterite, 1 pallore, 1 agitazione, 1 sonnolenza e 1 "fontanella sporgente".

Delle 702 definite come non gravi, 144 sono state, invece, considerate severe sulla base dei sintomi e delle sequele (20,5%). In queste 144 AEFI classificate come severe erano riportati: 76 pianti persistenti, 23 episodi di ipotonia-iporesponsività, 19 reazioni di ipersensibilità, 8 episodi convulsivi, 6 trombocitopenie, 5 sintomi neurologici, 4 lesioni ai nervi cranici, 2 episodi di apnea e 1 episodio di sincope con cianosi.

Tabella 24. Gravità e severità delle AEFI segnalate (2004)

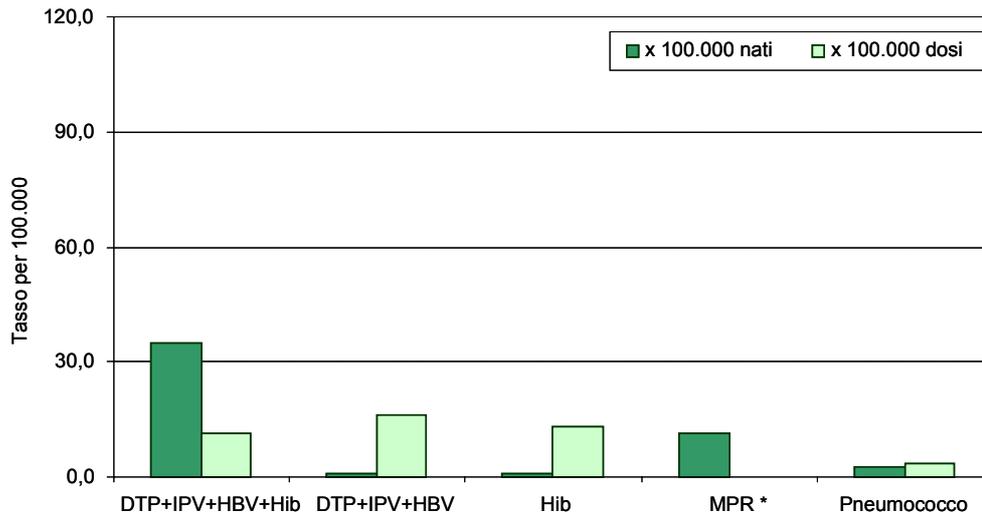
Gravità	Severità		Totale
	Sì	No	
Sì	94	40	134
No	144	558	702
Totale	238	598	836

La Tabella 25 illustra la distribuzione per tipo di vaccino delle segnalazioni severe. In questa Tabella, il totale delle segnalazioni spontanee è maggiore di quanto riportato nel testo (303, invece di 269), perché in alcune segnalazioni sono stati riportati più vaccini somministrati contemporaneamente. La percentuale di segnalazioni severe riferite a vaccini esavalenti e MPR è circa il 30% delle segnalazioni totali, e di circa il 17% per il vaccino anti pneumococco.

Nella Figura 10 sono riportati i tassi di segnalazione dei diversi vaccini per numero di nati vivi e di dosi vendute, ad eccezione del tasso di segnalazione del MPR che è stato calcolato solo sul numero di nuovi nati tenendo conto della copertura vaccinale (5).

Tabella 25. Numero di segnalazioni severe per tipo di vaccino (2004)

Tipo di vaccino (antigene)		N. segnalazioni
Esavalente	(DTP+IPV+HBV+Hib)	186
Pentavalente	(DTP+IPV+HBV)	4
Tetavalente	(DTP+IPV)	4
Trivalente	(DTP)	9
Bivalente	(DT)	2
	(HBV-Hib)	1
Monovalente	(HBV)	1
	(IPV)	9
	(Hib)	4
MPR		61
Altri vaccini	(Pneumococco)	14
	(Meningococco)	4
	(Varicella)	1
	(Antinfluenzali)	1
	(Altri)	2
N. segnalazioni complessive		269



* il denominatore è calcolato come numero di nuovi nati per la copertura vaccinale

Figura 10. Tasso di segnalazioni severe per 100.000 nati vivi e per 100.000 dosi di vaccino vendute (2004)

Descrizione degli eventi segnalati

Sono stati riportati 1.391 eventi nelle 941 segnalazioni in studio (1,5 eventi per segnalazione). Di questi 313 (22,5%) sono stati classificati come eventi severi (riportati in 269 segnalazioni) e 1.078 (77,5%) come eventi non severi (riportati in 828 segnalazioni).

Le analisi descritte in questa sezione si riferiscono al totale degli eventi riportati nelle segnalazioni. In ogni Tabella (Tabelle 26-29) sono riportati tutti gli eventi (severi e non) in relazione all'età e al tipo di vaccino e nelle due Figure (Figure 11 e 12) sono riportate le distribuzioni percentuali degli eventi severi e non, raggruppati come per l'analisi del periodo 1999-2003.

Eventi per classi di età

Il rapporto tra il numero di eventi severi e le segnalazioni era di 1,2. La proporzione di eventi severi costituisce il 23% degli eventi totali, passando dal 31,2% nei bambini sotto i 3 mesi di età al 16,2% in quelli con età maggiore di 7 mesi. Tra gli eventi severi segnalati, il più frequente è stato il pianto persistente (7,8%), seguito dagli episodi convulsivi (4,0%) e dagli episodi di ipotonia-iporesponsività (3,8%). Seguono i fenomeni di ipersensibilità immediata, le trombocitopenie e le altre manifestazioni neurologiche (Tabella 26 e Figura 11).

Dei 313 eventi severi, circa un terzo è stato segnalato nella classe di età compresa tra uno e tre mesi e un terzo in bambini di età superiore a 12 mesi. Nei bambini con meno di 6 mesi, l'evento più frequentemente osservato è stato il pianto persistente (15,7%), seguito dagli episodi di ipotonia-iporesponsività (6,6%), gli episodi convulsivi segnalati sono stati relativamente pochi (1,9%). Eventi quali la cianosi generalizzata e l'apnea, seppur osservatisi in pochi casi (5 e 3 rispettivamente), sono stati segnalati quasi esclusivamente nella fascia di età compresa tra uno e tre mesi. Nei bambini di età compresa tra i 7 e i 12 mesi e nei bambini con età superiore a

12 mesi, gli eventi predominanti sono stati, invece, le crisi convulsive (5,9% e 5,4% delle segnalazioni rispettivamente nelle due fasce di età), e le reazioni di ipersensibilità (2,5% e 3,1% rispettivamente). Nei bambini di età maggiore di un anno, vi è ancora una discreta quota (2,4%) di episodi di ipotonia-iporesponsività segnalati. In questa fascia di età vi è inoltre la maggior parte delle trombocitopenie osservate (12 su 18 casi). Due casi di diabete e due di vasculite sono stati segnalati soltanto in bambini di età superiore a 12 mesi.

Tabella 26. Numero di eventi severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per età (2004)

Tipo di evento	1-3 mesi		4-6 mesi		7-12 mesi		>12 mesi		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Pianto persistente	51	18,5	39	13,1	8	3,3	10	1,7	108	7,8
Convulsioni	5	1,8	6	2,0	14	5,9	31	5,4	56	4,0
Ipotonia-iporesponsività	21	7,6	17	5,7	1	0,4	14	2,4	53	3,8
Ipersensibilità immediata	4	1,4	5	1,7	6	2,5	18	3,1	33	2,4
Trombocitopenie	2	0,7	4	1,3	-	-	12	2,1	18	1,3
Altre manifestazioni neurologiche	4	1,4	3	1,0	1	0,4	3	0,5	11	0,8
Lesioni dei nervi cranici	2	0,7	3	1,0	-	-	3	0,5	8	0,6
Cianosi generalizzata	5	1,8	-	-	-	-	2	0,3	7	0,5
Decesso	2	0,7	1	0,3	1	0,4	2	0,3	6	0,4
Collasso/sincope	1	0,4	1	0,3	-	-	2	0,3	4	0,3
Apnea	3	1,1	-	-	-	-	-	-	3	0,2
Diabete	-	-	-	-	-	-	2	0,3	2	0,1
Vasculite	-	-	-	-	1	0,4	1	0,2	2	0,1
Encefalite/encefalopatia	-	-	-	-	-	-	1	0,2	1	0,1
Sepsi	-	-	-	-	-	-	1	0,2	1	0,1
Totale	100	36,2	79	26,6	32	13,4	102	17,6	313	22,5

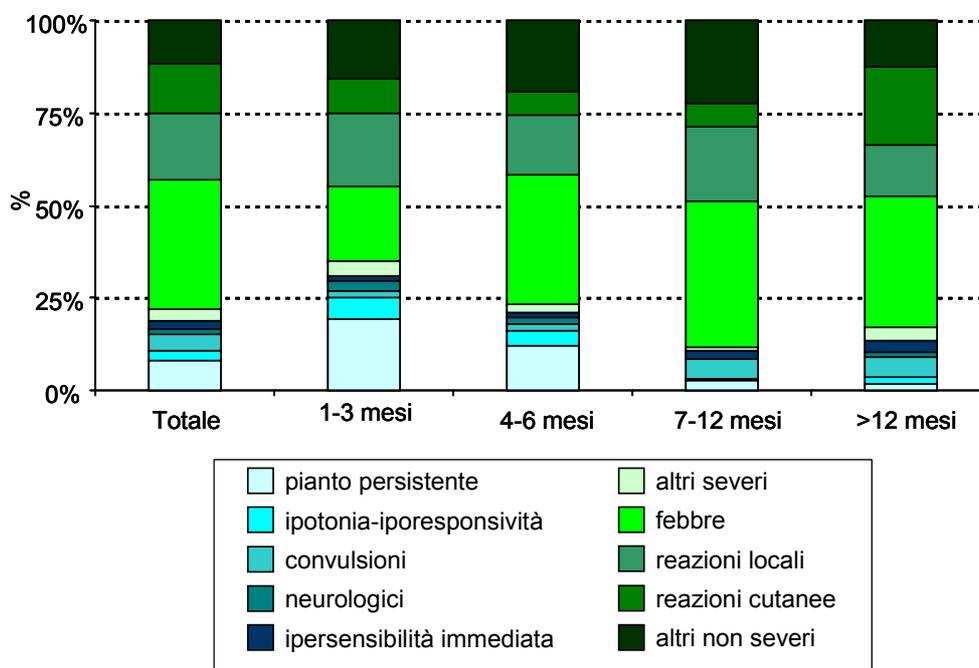


Figura 11. Distribuzione percentuale degli eventi per età (2004)

Il rapporto tra il numero di eventi non severi e le segnalazioni era di 1,4. La proporzione di eventi non severi costituisce il 77,5% degli eventi totali, la minor frequenza di eventi non severi si è osservata nei bambini con età inferiore ai tre mesi (63,8%). La maggior parte delle segnalazioni di eventi non severi ha riguardato la febbre (34,4%), seguita dalle reazioni locali (17,3) e dalle reazioni cutanee di tipo generalizzato (7,6) (Tabella 27 e Figura 11).

Nei bambini di età inferiore a 6 mesi, gli eventi più frequentemente osservati sono stati la febbre (28,8%) e le reazioni locali (18%), seguiti da orticaria (6,3%), agitazione (4,5%) e pallore (3,8%). Nei bambini di età compresa tra i 7 e i 12 mesi, gli eventi più frequenti sono stati la febbre (45,6%) e le reazioni locali (23,4%). Nei bambini con età superiore a 12 mesi, oltre alla febbre, segnalata in più di un terzo dei casi, il 20,9% ha riportato un esantema orticarioide o morbilliforme. Casi di artralgie e adenomegalia sono stati segnalati quasi esclusivamente in bambini sopra l'anno.

Confrontando nel complesso il tipo di eventi segnalati tra bambini sotto l'anno di età e quelli sopra l'anno, le differenze che risultano statisticamente significative ($p < 0,01$) riguardano il pianto persistente, gli episodi di ipotonia-ipersensibilità, le reazioni locali e il pallore, che sono maggiormente segnalati nei bambini sotto l'anno di età, e le convulsioni, le trombocitopenie, l'orticaria, il rash morbilliforme e l'adenomegalia in quelli sopra l'anno di età.

Tabella 27. Numero di eventi non severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per età (2004)

Tipo di evento	1-3 mesi		4-6 mesi		7-12 mesi		>12 mesi		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Febbre	52	18,8	113	38,0	109	45,6	202	34,9	476	34,2
Reazione locale	52	18,8	51	17,2	56	23,4	82	14,2	241	17,3
Orticaria	20	7,2	16	5,4	15	6,3	55	9,5	106	7,6
Esantema morbilliforme	6	2,2	4	1,3	3	1,3	66	11,4	79	5,7
Agitazione	14	5,1	12	4,0	11	4,6	19	3,3	56	4,0
Vomito	6	2,2	7	2,4	6	2,5	19	3,3	38	2,7
Pallore	13	4,7	9	3,0	2	0,8	3	0,5	27	1,9
Diarrea	5	1,8	2	0,7	-	-	10	1,7	17	1,2
Altro*	5	1,8	2	0,7	1	0,4	4	0,7	12	0,9
Artralgia	1	0,4	-	-	3	1,3	6	1,0	10	0,7
Adenomegalia	-	-	-	-	1	0,4	8	1,4	9	0,6
Tremore	2	0,7	2	0,7	-	-	2	0,3	6	0,4
Acrodermatite	-	-	-	-	-	-	1	0,2	1	0,1
Totale	176	63,8	218	73,4	207	86,6	477	82,4	1.078	77,5

* 6 sonnolenza-torpace, 2 pianto (non persistente), 1 ipotonia, 1 fontanella sporgente, 2 disturbo dell'andatura

Eventi per tipo di vaccino

La proporzione di eventi severi è differente per i diversi tipi di vaccini segnalati: 23,5% per i vaccini esavalenti, 20,3% per l'MPR e 13,4% per il vaccino pneumococcico. Nei vaccini esavalenti la maggior parte delle segnalazioni di eventi severi ha riguardato il pianto persistente (9,9%), gli episodi di ipotonia-responsività (4,7%), le convulsioni (3,1%) e i fenomeni di ipersensibilità immediata (1,5%). Tra le segnalazioni severe per vaccino MPR, il 5,7% era da attribuirsi a fenomeni di ipersensibilità immediata, il 5,4% a convulsioni, e il 3,3% a trombocitopenia. Tra le segnalazioni severe per vaccino antipneumococco, il 5,0% era costituito da pianto persistente (Tabella 28 e Figura 12).

Tabella 28. Numero di eventi severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per tipo di vaccino (2004)

Tipo di evento	Esavalente		MPR		Pneumococco		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Pianto persistente	92	9,9	2	0,6	6	5,0	108	7,8
Ipotonia-iporesponsività	44	4,7	8	2,4	3	2,5	53	3,8
Convulsioni	29	3,1	18	5,4	3	2,5	56	4,0
Altre manifestazioni neurologiche	10	1,1	2	0,6	-	-	11	0,8
Ipersensibilità immediata	14	1,5	19	5,7	-	-	33	2,4
Cianosi generalizzata	6	0,6	1	0,3	-	-	7	0,5
Trombocitopenie	5	0,5	11	3,3	1	0,8	18	1,3
Encefalite/encefalopatia	1	0,1	-	-	1	0,8	1	0,1
Decessi	5	0,5	1	0,3	1	0,8	6	0,4
Collasso/sincope	3	0,3	1	0,3	-	-	4	0,3
Apnea	2	0,2	-	-	-	-	3	0,2
Vasculite	2	0,2	1	0,3	-	-	2	0,1
Sepsi	-	-	1	0,3	-	-	1	0,1
Lesioni dei nervi cranici	6	0,6	1	0,3	1	0,8	8	0,6
Diabete	-	-	2	0,6	-	-	2	0,1
Totale	219	23,5	68	20,3	16	13,4	313	22,5

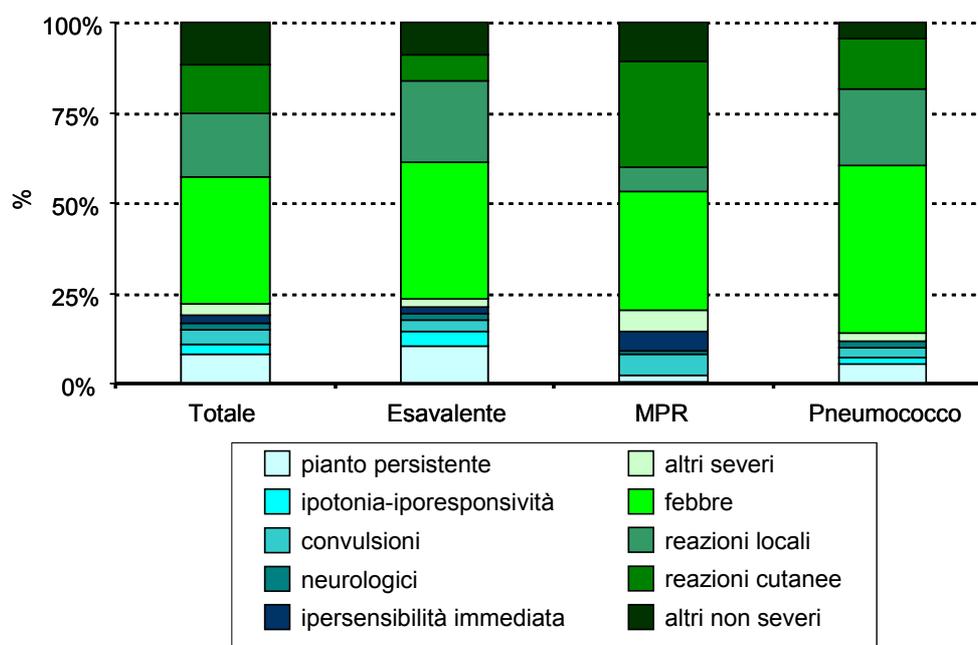


Figura 12. Distribuzione percentuale degli eventi per tipo di vaccino (2004)

Gli eventi non severi più frequenti in seguito a somministrazione di vaccini esavalenti e antipneumococco sono risultati la febbre (35,6% e 42,9%) e le reazioni locali (20,9% e 19,3%). Tra le segnalazioni non severe per i vaccini MPR, il 32,5% era dovuto a febbre, il 29,0% a esantema orticarioide o morbilliforme, il 6,6% a reazioni locali e il 2,7% ad adenomegalia. Anche i vaccini esavalenti e antipneumococco hanno riportato una quota importante di esantema orticarioide o morbilliforme (7,3% e 12,6%) (Tabella 29 e Figura 12).

Tabella 29. Numero di eventi non severi e percentuale rispetto al totale degli eventi segnalati per tipo di vaccino (2004)

Tipo di evento	Esavalente		MPR		Pneumococco		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Febbre	331	35,6	109	32,5	51	42,9	476	34,2
Reazioni locali	194	20,9	22	6,6	23	19,3	241	17,3
Esantema morbilliforme	13	1,4	67	20,0	2	1,7	79	5,7
Orticaria	53	5,7	30	9,0	13	10,9	106	7,6
Agitazione	40	4,3	8	2,4	3	2,5	56	4,0
Pallore	24	2,6	3	0,9	-	-	27	1,9
Vomito	28	3,0	6	1,8	5	4,2	38	2,7
Diarrea	10	1,1	5	1,5	2	1,7	17	1,2
Adenomegalia	-	-	9	2,7	-	-	9	0,6
Artralgia	7	0,8	3	0,9	-	-	10	0,7
Tremore	5	0,5	1	0,3	-	-	6	0,4
Altro*	6	0,6	3	0,9	3	2,5	12	0,9
Acrodermatite	-	-	1	0,3	1	0,8	1	0,1
Totale	711	76,5	267	79,7	103	86,6	1.078	77,5

* 6 sonnolenza-torpore, 2 pianto (non persistente), 1 ipertonia, 1 fontanella sporgente, 2 disturbo dell'andatura

Analisi quantitativa delle AEFI

Il PRR di alcuni eventi è illustrato nella Tabella 30. Questa analisi indica un “segnale” per le reazioni di pianto persistente, eventi neurologici e reazioni locali in seguito a somministrazione di vaccini esavalenti; indica un segnale per le reazioni di trombocitopenie e di ipersensibilità immediata in seguito a vaccini MPR.

Tabella 30. PRR degli eventi segnalati per tipo di vaccino (2004)

Tipo di evento per vaccino		PRR
Esavalente	Tutti gli eventi severi	1,1
	Eventi neurologici	2,6*
	Convulsioni	0,5
	Trombocitopenie	0,2
	Ipotonia-iporesponsività	1,9
	Pianto persistente	2,8*
	Ipersensibilità	0,4
	Febbre	1,1
	Reazioni locali	2,0*
Pneumococco	Tutti gli eventi severi	1,0
	Eventi neurologici	1,2
	Convulsioni	0,6
	Trombocitopenie	0,6
	Ipotonia-iporesponsività	0,8
	Pianto persistente	0,6
	Ipersensibilità	-
	Febbre	1,2
	Reazioni locali	1,1
MPR	Tutti gli eventi severi	1,0
	Eventi neurologici	0,7
	Convulsioni	1,7
	Trombocitopenie	5,6*
	Ipotonia-iporesponsività	0,6
	Pianto persistente	0,1
	Ipersensibilità	4,8*
	Febbre	1,1
	Reazioni locali	0,4

* PRR >2; $\chi^2 >4$; n. ≥ 3

DISCUSSIONE

Confronto dei dati del quinquennio 1999-2003 con i dati del 2004

Questo rapporto esamina la frequenza e la tipologia degli eventi avversi a vaccino nei bambini nei primi due anni di vita, segnalati all'ufficio di farmacovigilanza del Ministero della Salute prima, e dell'AIFA successivamente, dal 1999 al 2004.

Nell'arco di questi 6 anni, sono pervenute 2.055 notifiche di reazioni avverse (AEFI) ai vaccini previsti dal calendario vaccinale italiano nei primi 24 mesi di vita. Sono state prese in esame le reazioni associate ai seguenti antigeni: DPT, OPV/HPV, Hib, Epatite B, MPR, meningococco, pneumococco, varicella.

Considerando che nei 6 anni in esame sono state somministrate circa 10 milioni di dosi di vaccini, con una copertura vaccinale del 95% nei primi due anni di vita, il tasso medio di AEFI segnalate è stimabile attorno a 20 per 100.000 dosi. Considerando solo le segnalazioni classificate come severe, questo tasso è di 7 per 100.000 dosi. Questi valori sono in accordo con quanto osservato da altri sistemi di farmacovigilanza degli eventi avversi a vaccino (21, 22), e si attestano nelle classi di frequenza considerate dall'OMS come rare (1 caso ogni 1.000-10.000 dosi) e molto rare (meno di un caso ogni 10.000 dosi) (14).

Dal 1999 al 2004 il tasso di segnalazione per 100.000 nuovi nati è aumentato di circa 7 volte, passando da 25 nel 1999 a 176 nel 2004. Appare evidente, dunque, che le modifiche apportate al sistema hanno condotto ad un notevole incremento del numero di segnalazioni. Ciò probabilmente è da imputarsi a diversi fattori: lo snellimento delle procedure e del flusso informativo, la creazione di un grande database nazionale, e l'esistenza di un unico canale di notifica dei dati.

Il miglioramento apportato al sistema non è ancora visibile su tutto il territorio nazionale, esistono marcate variabilità interregionali con un forte gradiente nord-sud. Un dato positivo è, però, il notevole incremento di segnalazioni osservato nel 2004 proprio nelle regioni del centro-sud che storicamente hanno sempre notificato poco. Infatti, mentre il tasso di segnalazione al Nord è aumentato di circa 3 volte dal periodo 1999-2003 al 2004, nelle altre zone è aumentato di circa 6 volte.

L'informazione circa la gravità della AEFI segnalata era presente nei due terzi dei casi. La completezza delle informazioni è migliorata sensibilmente nel 2004, anno in cui il dato era disponibile nella maggior parte dei casi, mentre nel quinquennio precedente lo era solo nel 40% dei casi. La proporzione di AEFI gravi osservata nell'arco dei 6 anni è del 28%. Da notare, però, che una segnalazione su due nel quinquennio 1999-2003 era grave, mentre solo una su 7 lo era nel 2004; questo dato conferma ulteriormente l'aumento della sensibilità del sistema nel tempo, soprattutto nel 2004, anno in cui sono stati unificati i due flussi precedentemente esistenti.

Per sopperire alla mancanza di informazioni circa la gravità, soprattutto per il quinquennio 1999-2003, si è deciso di ricodificare tutte le AEFI secondo un quadro clinico di severità dei sintomi, come descritto nel capitolo "Raccolta e analisi dei dati". Sulla base di questa ricodifica, il 22% di tutte le AEFI risponde alla definizione di "severa". Tuttavia vi è una certa discordanza tra ciò che è stato segnalato come grave dal medico segnalatore e ciò che è stato definito severo in funzione di questa ricodifica. Nel quinquennio 1999-2003, il 25% delle reazioni giudicate gravi sulla base del fatto che avevano richiesto un accesso al pronto soccorso, sono state

considerate non severe sulla base del quadro clinico; questa quota scende al 20% nel 2004. Al contrario, il 21,5% delle AEFI considerate non gravi tra il 1999 e il 2003 è stata codificata come severa; questa quota sale al 30% nel 2004.

La definizione di gravità, che è standard e include il ricovero, può essere quindi poco adatta a codificare le AEFI a vaccino nei primi anni di vita quando è possibile il ricorso all'ospedale anche per eventi modesti, come la febbre o, al contrario, la gestione a casa di eventi più seri, quali il pianto persistente.

In totale, è stato classificato come severo il 27% degli eventi. I più frequenti sono stati il pianto persistente, l'ipotonia-iporesponsività, e le crisi convulsive. In molte segnalazioni la durata del pianto definito come persistente non è stata specificata; è probabile che in un certo numero di casi i pianti non fossero in realtà ininterrotti per più di 3 ore e che vi sia stata una misclassificazione di questo evento con conseguente sovrastima del numero reale di casi. Come riportato in letteratura (16), sia il pianto persistente che gli episodi di ipotonia-iporesponsività hanno interessato soprattutto bambini tra 1 e 3 mesi di età, in concomitanza della prima vaccinazione.

Le convulsioni hanno riguardato invece bambini a partire dal sesto mese di età; il 57% delle convulsioni segnalate era associata a febbre e quindi probabilmente classificabile come convulsioni febbrili semplici, che si stima interessino il 2-5% dei bambini tra 6 mesi e 5 anni.

Altri eventi severi segnalati sono stati i fenomeni di ipersensibilità immediata (broncospasmo, edema della glottide, angioedema, ecc., che si manifestano entro poche ore dalla somministrazione del vaccino), più frequenti nei bambini di età sopra l'anno e le piastrinopenie presenti in tutte le fasce di età.

Gli eventi non severi maggiormente segnalati sono stati la febbre, le reazioni locali nella sede della vaccinazione e l'esantema. Mentre la febbre e le reazioni locali risultano segnalati con frequenza simile nelle varie classi di età, l'esantema lo è soprattutto nei bambini sopra l'anno. Altre manifestazioni, come le artralgie e l'adenomegalia, sono state anch'esse segnalate quasi esclusivamente sopra l'anno.

Nell'interpretazione di questi dati, circa l'apparente associazione tra l'età del bambino e un certo tipo di evento avverso, va tenuto presente il tipo di vaccino somministrato nelle differenti classi di età. È ben noto infatti che sia il pianto persistente che l'ipotonia-iporesponsività sono eventi associati con la vaccinazione anti-pertosse, che si somministra sotto l'anno di vita in 3 dosi, a 3, 5 e 12 mesi; mentre l'esantema e l'adenomegalia sono eventi associati ai vaccini MPR, che vengono somministrati sopra l'anno di vita.

Durante il periodo in esame lo scenario dei vaccini disponibili sul mercato è cambiato sensibilmente. Da un lato nel 2001 sono stati introdotti nuovi vaccini (i cosiddetti esavalenti) che combinano in un unico prodotto 6 antigeni (DTP-Hib-HPV-Epatite B) per i quali prima erano necessarie somministrazioni di diversi prodotti in una stessa seduta vaccinale; dall'altro nel 2003 sono stati introdotti i vaccini contro lo pneumococco, il meningococco e la varicella. Nel 1999, inoltre, si è passati da un calendario per la polio che prevedeva l'uso sequenziale di 4 dosi di vaccino, le prime due per via orale (vaccino OPV) e le seconde 2 per via intramuscolare (vaccino IPV), al solo utilizzo di IPV per tutte e 4 le dosi.

L'introduzione degli esavalenti ha portato alla progressiva riduzione dell'uso di vaccini monovalenti per Hib, HBV e IPV, con una conseguente drastica riduzione del numero di AEFI segnalate per questi vaccini: si è passati dal 42,3% nel quinquennio 1999-2003 al 4% nel 2004.

Infine, l'11% delle segnalazioni del 2004 ha riguardato i vaccini pneumococcici, il meningococco e la varicella, segnalati molto poco nel quinquennio precedente perché scarsamente utilizzati.

Ulteriori aspetti e possibili distorsioni da considerare nell'interpretazione dei risultati

Nell'interpretazione di questi dati, ci sono una serie di fattori che vanno tenuti in considerazione per una corretta analisi della situazione.

I dati derivano da un sistema di farmacovigilanza passivo nel quale vengono riportati tutti gli eventi osservati in seguito a somministrazione di vaccino, che possono essere sia coincidenti che causali. Il medico segnalatore deve, teoricamente, indicare nella scheda quale è il farmaco sospetto e quale è concomitante, nel caso il bambino sia stato sottoposto a più trattamenti. Tale osservazione rende ancora più difficile l'identificazione di un nesso di causalità. Infatti, questo è un processo molto laborioso, che richiede un attento studio delle evidenze scientifiche, la valutazione della qualità del dato disponibile, della disponibilità dell'esatta cronologia dei tempi di vaccinazione e di esordio dei sintomi, della presenza in letteratura di casi simili a quello osservato, della plausibilità biologica dell'evento, della eventuale ri-occorrenza dell'evento dopo nuova somministrazione dello stesso vaccino, dei test di laboratorio e di studi epidemiologici mirati a valutare la presenza di una associazione (23).

La sola associazione temporale è una condizione necessaria ma non sufficiente ad indicare che il vaccino possa aver causato i sintomi, che possono seguire la vaccinazione solo per una coincidenza casuale. Un chiaro esempio a riguardo sono le segnalazioni di sepsi osservate dopo una vaccinazione. Può inoltre capitare che i bambini abbiano patologie sottostanti che si manifestano in concomitanza con la vaccinazione o abbiano assunto altri farmaci che sono in realtà i reali responsabili dell'evento avverso. Bisogna, dunque, sempre utilizzare la massima cautela nell'attribuire al vaccino un legame causale con l'evento osservato.

I sistemi di farmacovigilanza hanno quindi l'importante obiettivo di identificare eventuali segnali di allarme, da indagare con analisi più approfondite o studi mirati. A questo riguardo, un sistema di sorveglianza passivo esteso all'intero territorio nazionale è semplice ed economico rispetto ai sistemi attivi sentinella e ha il vantaggio di riferirsi all'intera popolazione consentendo quindi di identificare anche eventi rari. Tuttavia, come tutti i sistemi passivi, ha come principale problema quello della sottotifica. Nonostante nel 2004 il sistema da questo punto di vista sia notevolmente migliorato, la quota di eventi non segnalati rimane prevedibilmente ancora alta. Il tasso di segnalazione per milione di abitanti per tutti i farmaci permane in Italia ancora molto al di sotto del gold standard di circa 300 segnalazioni/milione di abitanti raccomandato dall'OMS, attestandosi attorno a 120 segnalazioni/milioni di abitanti.

Il miglioramento del sistema passa attraverso il coinvolgimento attivo, l'informazione e la formazione del personale sanitario a livello regionale che dovrebbe lavorare in modo integrato e a stretto contatto con quello a livello nazionale.

Oltre al problema della sottotifica, va tenuto presente che spesso la scheda di segnalazione è incompleta e che vi è quasi sempre un *bias* di selezione che conduce ad una più frequente segnalazione dei casi più gravi. Come abbiamo visto, però, nel 2004 sono stati notificati anche molti casi non gravi, ad indicare che la sensibilità del sistema sta migliorando.

La sensibilità del sistema di sorveglianza delle AEFI, tuttavia, potrebbe non essere stabile nel tempo. Infatti, l'attitudine alla segnalazione è di solito migliore quando un prodotto è stato da poco introdotto sul mercato. Inoltre le notizie diffuse dai media o gli articoli pubblicati nella letteratura scientifica, che ipotizzano l'associazione tra un vaccino e un particolare evento avverso, possono portare alla segnalazioni di eventi che in precedenza non sarebbero stati segnalati.

Importanza di un sistema di sorveglianza delle AEFI

L'OMS definisce la sorveglianza delle reazioni avverse a farmaci come: “La scienza e le attività correlate al riconoscimento, alla valutazione, alla conoscenza e alla prevenzione di reazioni avverse o di qualsiasi altro problema legato al farmaco” (24).

La sorveglianza delle reazioni avverse è dunque uno strumento fondamentale per la definizione del profilo di tollerabilità di un farmaco nelle sue reali condizioni di impiego e in un numero sufficientemente elevato di pazienti. Spesso, questa attività permette di identificare eventi nuovi, inusuali, così rari da non poter essere stati osservati negli studi di fase 3, prima dell'immissione del vaccino sul mercato a causa del limitato numero di pazienti studiati in queste fasi. Negli Stati Uniti, ad esempio, l'analisi di dati provenienti dalla farmacovigilanza ha permesso l'identificazione di particolari eventi avversi associati a determinati vaccini, quali la sindrome di Guillain Barré associata alla vaccinazione antinfluenzale (25), e l'intussuscezione associata a vaccino per rotavirus (26-29).

Altre volte, la sorveglianza permette di identificare eventuali problemi legati ad un particolare lotto di vaccino o un problema/errore in una qualsiasi fase del programma di immunizzazione (30).

Più in generale l'analisi sistematica dei dati provenienti dai sistemi di sorveglianza è fondamentale, per evidenziare un trend o un cluster di notifiche di eventi che possono essere associati in misura maggiore a determinati vaccini piuttosto che ad altri. Questo, ad esempio, è avvenuto nel caso del Morupar (MPR), per il quale, tramite il riesame delle segnalazioni spontanee pervenute al sistema italiano di farmacovigilanza, è stata osservata una maggiore frequenza di reazioni allergiche e anafilattiche, tra il 2004 e il 2006, rispetto agli altri due vaccini MPR disponibili sul mercato. Il segnale generato dall'ipersensibilità dopo vaccinazione MPR ha portato ad una valutazione approfondita del problema, e alla successiva sospensione cautelativa del Morupar (31). Infatti, nonostante la frequenza di queste reazioni rientrasse nel range descritto in letteratura scientifica e previsto dall'OMS, erano disponibili sul mercato prodotti alternativi meno reattogenici. Questo può essere considerato un buon esempio di come una corretta analisi dei dati di sorveglianza si traduce poi in azioni di sanità pubblica volte a tutelare la sicurezza degli utenti.

La frequenza di encefaliti segnalate dopo vaccinazione MPR è invece analoga a quanto riportato in letteratura (circa 1 caso per 1.000.000 di dosi somministrate), e sovrapponibile alla frequenza delle encefaliti senza causa nota (32). Questo risultato è in linea con quanto evidenziato da studi osservazionali, che non mostrano la presenza di un'associazione tra vaccinazione MPR ed encefalite (33).

La sicurezza di tutte le attività umane è un concetto relativo che deriva da un equilibrio dinamico tra il livello di rischio che siamo disposti ad accettare e i benefici che ci attendiamo da quella determinata attività. Come afferma l'FDA (34): “La sicurezza non significa rischio zero. Un prodotto sicuro è quello che ha un rischio ragionevole, che dipende dal beneficio atteso e dalle alternative disponibili”.

BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto Ministero della Sanità 7 aprile 1999. Nuovo calendario delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate per l'età evolutiva. *Gazzetta Ufficiale* n. 87, 15 aprile 1999.
2. Italia. Decreto Ministero della Salute 18 giugno 2002. Modifica della schedula vaccinale antipolio. *Gazzetta Ufficiale* n. 163, 13 luglio 2002.
3. Italia. Decreto Presidente Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001. Livelli essenziali di assistenza sanitaria. *Gazzetta Ufficiale* n. 33, 8 febbraio 2002. Supplemento ordinario n. 26: determinazioni conseguenti.
4. Gruppo di lavoro ICONA. *ICONA 2003: Indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/37).
5. Gruppo di lavoro ICONA. *ICONA: Indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1998. (Rapporti ISTISAN 98/33).
6. Spilker B. *Guide to clinical trials*. New York, NY: Raven Press; 1991.
7. Tozzi AE. *Field evaluation of vaccine safety*. *Vaccine* 2004;22(15-16):2091-5.
8. Italia. Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95. Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali. *Gazzetta Ufficiale* n. 101 del 3 maggio 2003.
9. Italia. 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. *Gazzetta Ufficiale* n. 142 del 21 giugno 2006.
10. Italia. Decreto Legislativo 18 febbraio 1997, n. 44. Attuazione della direttiva 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali. *Gazzetta Ufficiale* n. 54 del 6 marzo 1997.
11. Ministero della Sanità. *Revisione delle schede di rilevazione connesse alla sorveglianza delle attività vaccinali*. Lettera circolare n. 400.2/26V/1961, 23 marzo 1995.
12. Mansoor O, Shin S, Maher C, and the Immunization Focus of WPRO. *Immunization safety Surveillance. Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization*. Manila (Filippine): Western Pacific Regional Office of World Health Organization (WPRO-WHO); 1999. Disponibile all'indirizzo: www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/360B41E1-56EE-4487-B344-F2EFF1AFA2BB/0/Immunization_Safety_Surveillance.pdf; ultima consultazione 25/10/2007.
13. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. *Safety monitoring of medicinal products*. Sweden: Uppsala Monitoring Centre; 2000.
14. CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) Working Group III. *Chapter 5, Good Safety information practices*. In: *Guidelines for Preparing Core Clinical-safety Information on Drugs*. Geneva: World Health Organization (WHO); 1995. Disponibile all'indirizzo: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684>; ultima consultazione 25/10/2007.
15. Italia. Decreto Ministero della Salute 12 dicembre 2003. Nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini. *Gazzetta Ufficiale* n. 36, 13 febbraio 2004.
16. Ciofi degli Atti M, Olin P. Severe adverse event in the italian and Stockholm I pertussis vaccine clinical trials. *International Symposium on Pertussis Vaccine Trials Rome*, 30 ottobre-1 novembre 1995. *Dev Biol Stand* 1997;89:77-81.
17. Edwards RI, Lindquist M, Meyboom R, Olsson S. *Pharmacovigilance in focus. Reprint Collection di Drug safety* 2001.

18. Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance. Focus on signal detection. *Drug safety* 2003; 26(3):159-86.
19. Eudravigilance expert working group. *Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system*. Londra (UK): EV-EWG; 2006. Disponibile all'indirizzo: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phvwpp/10646406en.pdf>; ultima consultazione 24/9/2007.
20. World Health Organization (WHO). *Adverse Events Following Immunization (AEFI): causality assessment*. Disponibile all'indirizzo: www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf; ultima consultazione 25/10/2007.
21. Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, Haber P, Pless RP, Mootrey G, Ellenberg SS, Braun MM, Chen RT. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)-United States, 1991-2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Surveill Summ*. 2003 Jan 24;52(1):1-24.
22. Public Health Agency of Canada. *Canadian National Report on Immunization, 2006*. Canada Communicable Disease Report (CCDR) 2006;32S3:1-44. Disponibile all'indirizzo: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/32s3/index.html#preface>; ultima consultazione 25/10/2007.
23. Iskander JK, Miller ER, Chen RT. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann* 2004;33(9):599-606.
24. World Health Organization (WHO). *The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products*. 2002. Disponibile all'indirizzo: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf>; ultima consultazione 25/10/2007.
25. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *New Engl J Med* 1998;339:1797-802.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intussusception among recipients of rotavirus vaccine-United States, 1998-1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 1999;48:577-81.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 1999;48:1007.
28. Niu MT, Erwin DE, Braun MM. Data mining in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): early detection of intussusception and other events after rotavirus vaccination. *Vaccine* 2001;19:4627-34.
29. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, Zanardi LR, Setia S, Fair E, LeBaron CW, Wharton M, Livengood JR. Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344(8):564-72.
30. Safranek TJ, Lawrence DN, Kurland LT, *et al.* Reassessment of the association between Guillain-Barré syndrome and receipt of swine influenza vaccine in 1976-1977: results of a two-state study. *Am J Epidemiol* 1991;133:940-51.
31. Agenzia Italiana del Farmaco. *Nota Informativa importante per i medici (Morupar)* 16/03/2006. Disponibile all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.49524.11589126728412186.pdf?id=111.379.1142515437149; ultima consultazione 31/10/2007.
32. White F. Measles vaccine associated encephalitis in Canada. *Lancet* 1983;2:683-4.
33. Makela A, Pekka Nuort J, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110(5):957-63.
34. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Managing the risks from medical product use. Creating a risk management framework*. FDA; 1999. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/oc/tfrm/riskmanagement.html>; ultima consultazione 25/10/2007.

APPENDICE A

**Scheda unica di segnalazione
di sospetta reazione avversa (ADR)**

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) (da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSOGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <i>* se il segnalatore è un medico</i>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti			9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
10. AZIONI INTRAPRESSE: specificare					
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(S) SOGGETTO (il nome della molecola molecolare)					
A) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
B) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
C) _____	12. LOTTO _____	13. DOSAGGIO/DIE _____			
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____			
<i>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione</i>					
16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	A: SI / NO	B: SI / NO	C: SI / NO		
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?	A: SI / NO	B: SI / NO	C: SI / NO		
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	A: SI / NO	B: SI / NO	C: SI / NO		
19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?	A: SI / NO	B: SI / NO	C: SI / NO		
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, Etc. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME			
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO	<input type="checkbox"/> FARMACISTA	INDIRIZZO			
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA	<input type="checkbox"/> ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE A8L			28. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

APPENDICE B

**Procedura per la valutazione del nesso di causalità
elaborata dall'*Immunization Safety Group*
dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO)**

Procedura per la valutazione del nesso di causalità elaborata dall'*Immunization Safety Group* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO)

1. Verificare le ragioni della segnalazione: diagnosi e gravità
2. Identificare e valutare gli elementi disponibili
 - 2.1 L'evento è noto essere correlato al vaccino? (consistenza dei risultati, forza dell'associazione).
 - 2.2 Quale è la frequenza di questo evento avverso? (molto frequente >1/10; comune >1/100; non comune >1/1000; rara >1/10000; molto rara <1/10000; mai riportata in precedenza).
 - 2.3 Simili eventi possono essere spiegabili da altre malattie? (specificità dell'associazione).
 - 2.4 È un evento spiegabile dalle proprietà biologiche del vaccino? (plausibilità biologica).
 - 2.5 L'intervallo di tempo tra l'evento e la vaccinazione è compatibile con l'evento? (relazione temporale)
 - 2.6 Il paziente ha riportato sintomi simili nel passato?
 - 2.7 C'è una storia di farmaci concomitanti o precedenti l'evento?
 - 2.8 C'è una storia di sintomi o malattie concomitanti o precedenti l'evento?
 - 2.9 Ci sono altri fattori che potrebbero aver influenzato il verificarsi dell'evento?
3. Determinare la categoria del nesso di causalità utilizzando i criteri OMS
 - 3.1 È un evento non noto in relazione al vaccino somministrato?
 - 3.2 È un evento nuovo?
 - 3.3 Le informazioni disponibili dalla segnalazione sono incomplete?
 - 3.4 L'AEFI beneficerebbe di una seconda valutazione se nuovi dati si rendessero disponibili?
 - 3.5 Sulla base delle risposte alle domande sopra elencate, in quale categoria ritieni debba essere classificata la AEFI (molto probabile/certa; probabile; possibile; improbabile; non correlata; non classificabile).

Classificazione della relazione tra vaccini ed eventi avversi

- **molto probabile o certa:** un evento clinico con una relazione temporale plausibile con la somministrazione del vaccino e che non può essere spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti;
- **probabile:** un evento clinico con una relazione temporale ragionevole con la somministrazione del vaccino, che è improbabile che possa essere spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti;
- **possibile:** un evento clinico con una relazione temporale ragionevole con la somministrazione del vaccino, ma che potrebbe anche essere spiegato da malattie e/o farmaci concomitanti;
- **improbabile:** un evento clinico per il quale la relazione temporale con la somministrazione del vaccino rende una connessione causale improbabile, e che potrebbe anche essere spiegato plausibilmente da malattie sottostanti o farmaci concomitanti;
- **non correlato:** un evento clinico con una relazione temporale non compatibile con la somministrazione del vaccino, e che potrebbe anche essere spiegato da malattie sottostanti o farmaci concomitanti;
- **non classificabile:** un evento clinico con informazioni insufficienti per la valutazione e l'identificazione della causa.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Litografia Chicca di Fausto Chicca
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, settembre 2007 (n. 3) 19° Suppl.