

ANALISI DELLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE ALLE VACCINAZIONI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA

C. Santuccio¹, L. Tartaglia¹, F. Trotta¹, R. Da Cas²,
 F. Menniti Ippolito², S. Spila Alegiani²

¹Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore Sanità, Roma

Indirizzo per corrispondenza: c.santuccio@aifa.gov.it

SPONTANEOUS REPORTS OF SUSPECTED ADVERSE REACTIONS TO VACCINES IN THE PAEDIATRIC POPULATION

Key words Vaccines, Spontaneous reports, Adverse reactions

Summary Spontaneous reports of suspected adverse reactions to vaccines represent the majority of adverse reaction reports involving children. The evaluation of these reports is an important tool for the continuous monitoring of vaccine safety. This article summarizes the analysis of spontaneous reports of adverse reactions of vaccines used in children in the years 2009-2010. A full description of these data has been published in the report "Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia 2009-2010".

Introduzione - La sorveglianza post-marketing degli eventi avversi a farmaci e vaccini è un insieme di attività svolte costantemente sulla base della valutazione dei dati di sicurezza che si rendono via via disponibili da diverse fonti tra loro complementari, quali ad esempio segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (RA), studi clinici, studi epidemiologici e dati di letteratura. Rispetto agli studi epidemiologici le segnalazioni spontanee sono in grado di fornire informazioni più immediate e costituiscono uno strumento importante per monitorare in modo continuo e sistematico il profilo di sicurezza di farmaci e vaccini dopo la loro registrazione (Figura 1). Le segnalazioni relative ai vaccini rappresentano la maggior parte delle sospette RA segnalate in età pediatrica. Questo è dovuto sia al fatto che la normativa richiede di segnalare qualsiasi reazione avversa osservata dopo somministrazione di vaccino sia a una maggiore attenzione e sensibilità da parte degli operatori sanitari coinvolti.

L'analisi presentata si riferisce alle segnalazioni da vaccino presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) al 15 luglio 2011, insorte nel periodo 2009-2010 e che riguardano la popolazione fino a 17 anni (2002 segnalazioni nel 2009 e 1755 nel 2010). I vaccini più frequentemente segnalati sono quelli più utilizzati nell'età evolutiva, tenendo presente che il Piano Nazionale Vaccini prevede in questa fascia d'età l'immunizzazione contro difterite (D), tetano (T), poliomielite (IPV), pertosse (P), epatite B (HBV), malattie invasive da *Haemophilus influenzae* b (Hib), malattie invasive da pneumococco, infezioni da meningococco C, morbillo-parotite-rosolia (MPR), varicella (V) e infezioni da alcuni genotipi di papillomavirus umano (HPV).

Per la prevenzione delle prime sei malattie vengono generalmente utilizzati i vaccini combinati e in particolare l'esavalente (DTP-HBV-IPV-Hib), autorizzato per la vaccinazione primaria e di richiamo (booster) in età pediatrica.

Vaccini esavalenti - Sono stati segnalati 1116 casi di sospetta AR pari a un tasso di segnalazione di 40 per 100.000 dosi vendute nel 2009 e di 37 per 100.000 nel 2010; con una percentuale di casi gravi del 12%. Le classi sistemico-organiche (SOC) a maggior frequenza sono state le "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" (74% delle segnalazioni) e le "Patologie del sistema nervoso" (23% delle segnalazioni). Nel complesso le reazioni più segnalate sono state: febbre (648 casi pari al 58% del totale), pianto (87 casi - 8%), ipotonia (57 casi - 5%) e orticaria (51 casi - 5%). Tra le reazioni gravi, oltre a febbre e ipotonia, sono state segnalate anche convulsioni afebrili (18 casi) e convulsioni febbrili (17 casi). Generalmente la tipologia delle reazioni segnalate è prevista nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Vaccini tri-, tetra-, pentavalente - Segnalazioni di sospette RA sono pervenute anche a seguito della somministrazione di altri vaccini disponibili contro DTP, IPV, Hib e HBV, combinati nello stesso prodotto o in co-somministrazione, soprattutto dopo i primi due anni di vita. I vaccini più utilizzati sono stati il tetravalente (DTP-IPV) e il trivalente (DTP) mentre è stato utilizzato un numero di dosi inferiori per il vaccino pentavalente (DTP-IPV-Hib). Nella maggioranza dei casi le RA segnalate non risultano essere gravi. Tra i prodotti utilizzati per le vaccinazioni di richiamo nei bambini, sono pervenute 143 segnalazioni, di cui 6 gravi (4,2%), dopo la somministrazione di *Polioinfranix* (vaccino tetravalente DTP-IPV per la dose booster). Per questo vaccino il tasso di segnalazione è in aumento da 40 per 100.000 dosi nel 2009 a 64 per 100.000 dosi nel 2010. Nel 92% dei casi le RA osservate si riferiscono alla SOC "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" trattandosi per lo più di reazioni di tipo locale.

Vaccinazione pneumococcica - La vaccinazione contro le malattie invasive da pneumococco è stata effettuata con il vaccino

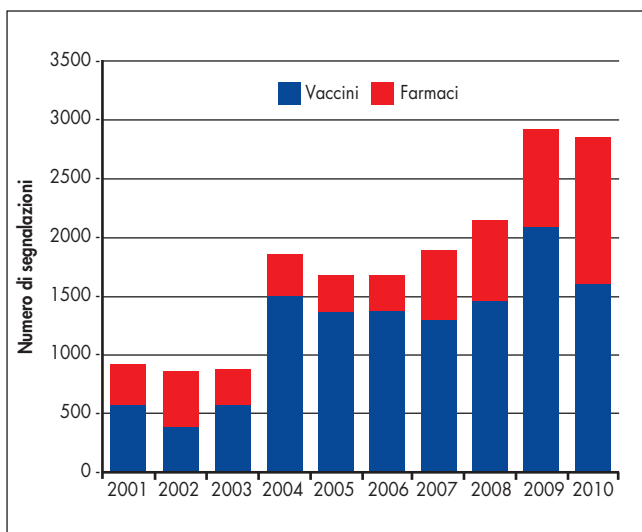


Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni pediatriche a farmaci e vaccini (periodo 2001-2010).

contenente sette sierotipi; a partire dal secondo semestre 2010 tale vaccino è stato sostituito con il vaccino 13-valente. La vaccinazione con l'antipneumococco 7- o 13-valente viene effettuata generalmente nella stessa seduta vaccinale dell'esavalente, entrambi però possono dar luogo a insorgenza di febbre e, come riportato nel RCP del vaccino antipneumococco 7-valente, la frequenza di reazioni febbrili risulta più elevata se il vaccino è somministrato contemporaneamente all'esavalente. Nella grande maggioranza delle segnalazioni in seguito a somministrazione di vaccino antipneumococcico, e in particolare nei casi segnalati come gravi, i bambini hanno ricevuto contemporaneamente il vaccino esavalente.

Nel biennio considerato sono pervenute complessivamente 710 segnalazioni di sospette RA relative al vaccino antipneumococco 7-valente (tasso di segnalazione pari a 30 segnalazioni per 100.000 dosi vendute nel 2009 e 46 nel 2010). La distribuzione per SOC ricalca quella del vaccino esavalente e le RA segnalate con maggior frequenza sono state la febbre (427 casi pari al 60% del totale), il pianto (61 casi, 9%), l'orticaria (45 casi, 6%) e l'ipotonica (41 casi, 6%). Le segnalazioni di reazioni insorte nei sei mesi di utilizzo del vaccino antipneumococco 13-valente sono state 133 (tasso di segnalazione di 16 per 100.000 dosi vendute). È possibile che l'esposizione effettiva al vaccino antipneumococco 13-valente sia stata inferiore al numero di dosi distribuite.

Vaccinazione meningococcica C - È prevista in due fasce di età (13 mesi o 12-14 anni). I due vaccini maggiormente utilizzati sono stati il *Menjugate* e *Meningitec* che vengono spesso somministrati insieme ad altri vaccini. Per entrambi, il tasso di segnalazione è andato riducendosi nel biennio; il tasso del *Menjugate* è passato da 18 per 100.000 dosi nel 2009 a 13 nel 2010, mentre quello del *Meningitec* è diminuito da 23 segnalazioni per 100.000 dosi nel 2009 a 20 nel 2010. La percentuale di RA gravi varia dal 17% al 19% a seconda del vaccino usato, con una distribuzione per SOC abbastanza simile nei due vaccini a esclusione delle reazioni del sistema nervoso e di quello gastrointestinale più frequenti per il *Menjugate*. Le reazioni segnalate più frequentemente per entrambi i prodotti sono state la febbre, la cefalea e l'orticaria.

Vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella - Per l'immunizzazione contro morbillo, parotite e rosolia (MPR) sono utilizzati essenzialmente i vaccini trivalenti MPR (*Priorix* e *MMRVAXPRO*), a volte in co-somministrazione con vaccini antivari-cella monocomponente (V; *Varivax* e *Varirlix*); negli ultimi anni si è diffuso anche il ricorso al vaccino tetravalente MPRV (l'unico disponibile è il *Priorix Tetra*, essendo stata interrotta da tempo la produzione del *ProQuad*). Nel periodo considerato sono pervenute 426 segnalazioni dopo somministrazione di vaccini trivalenti MPR e 195 segnalazioni dopo vaccini quadrivalenti MPRV. I tassi di segnalazione mostrano delle differenze tra i diversi prodotti, in particolare per quanto riguarda il vaccino tetravalente (Tabella I).

Le segnalazioni ricevute mostrano alcune differenze tra le RA osservate con il tetravalente MPRV e quelle con i trivalenti MPR. Le principali RA segnalate sono state: febbre, eruzione cutanea e orticaria per il *Priorix*; febbre, eruzione cutanea ed eritema per il *MMRVAXPRO*; febbre, eruzione cutanea e convulsioni febbrili per il *Priorix Tetra*. La maggiore frequenza di segnalazioni di convulsioni febbrili in seguito a somministrazione di *Priorix Tetra* potrebbe dipendere dall'utilizzo di questo vaccino nei bambini più piccoli. Il 90% delle segnalazioni relative a *Priorix Tetra* riguarda bambini di < 2 aa e il 10% quelli da 2 a 11 aa, mentre quelle relative a vaccini trivalenti MPR riguardano solo il 42% dei bambini più piccoli. In relazione a quest'ultima tipologia di eventi nell'autunno del 2011 è stato aggiornato il RCP del *Priorix Tetra*. Altre due differenze meritano di essere

approfondite e seguite nel tempo: nei vaccini tetravalenti è stata osservata una maggiore frequenza di segnalazioni di trombocitopenia e atassia rispetto a quelli trivalenti.

Vaccinazione HPV - Nel 2009 e nel 2010 è proseguita la campagna vaccinale contro HPV che prevedeva sia l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione (con i vaccini *Cervarix* e *Gardasil*) alla coorte di ragazze nel dodicesimo anno di età, che l'estensione dell'offerta vaccinale ad altri gruppi di età. Complessivamente, nel biennio, sono state registrate nella RNF 1087 segnalazioni di sospette RA, la maggior parte delle quali nella fascia di età a cui è rivolta la vaccinazione (655 in minori di 12 aa, 397 tra 12 e 17 aa). Sono state riscontrate differenze nei tassi di segnalazione tra i due prodotti: 118 segnalazioni per 100.000 dosi vendute nel 2009 e 158 nel 2010 per il *Cervarix*; 30 segnalazioni per 100.000 dosi vendute nel 2009 e 28 nel 2010 per il *Gardasil*.

Questa differenza può essere in parte legata alla diversa attitudine alla segnalazione spontanea nelle Regioni che utilizzano un vaccino piuttosto che l'altro, ma anche a differenze qualitative tra i due prodotti. Le reazioni locali, e in particolare il dolore nella sede di iniezione, sono riportate più frequentemente dopo la somministrazione di *Cervarix*; tali reazioni potrebbero essere messe in relazione a una maggiore reattogenicità locale del vaccino a causa della presenza dell'adiuvante AS04 nella sua composizione. Inoltre, le numerose segnalazioni di RA locali potrebbero spiegare sia la diversa distribuzione percentuale delle segnalazioni per gravità (13% per il *Gardasil* rispetto al 5% per il *Cervarix*) che la distribuzione per SOC delle RA osservate.

La SOC coinvolta con maggiore frequenza dopo somministrazione di *Gardasil* è rappresentata dal sistema nervoso e la reazione più frequente è la cefalea; per il *Cervarix* la SOC più frequente è invece rappresentata dalle "Patologie sistemiche e condizioni re-

TASSO DI SEGNALAZIONE TRA I DIVERSI VACCINI CONTRO MORBILLO, PAROTITE, ROSOLIA E VARICELLA (ANNI 2009-2010)

Vaccino	Tasso per 100.000 dosi	
	2009	2010
<i>Priorix Tetra</i>	68,9	55,2
<i>Varivax</i>	22,9	29,0
<i>MMRVAXPRO</i>	19,6	20,4
<i>Varirlix</i>	14,5	16,3
<i>Priorix</i>	21,7	16,2

Tabella I

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DELLE SEGNALAZIONI DEI VACCINI ANTI-HPV PER CLASSI SISTEMICO-ORGANICHE (SOC)

SOC	% segnalazioni	
	<i>Gardasil</i>	<i>Cervarix</i>
Patologie del sistema nervoso	44,4	36,1
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	30,4	73,5
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	22,2	11,2
Patologie gastrointestinali	13,2	14,8
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	9,3	17,8

Sono riportate le prime cinque SOC.

Tabella II

lative alla sede di somministrazione" e la reazione più frequente è il dolore in sede di somministrazione (Tabella II).

Conclusioni - Nell'ambito delle attività di sorveglianza passiva, l'analisi delle segnalazioni spontanee di RA è uno strumento importante per il monitoraggio continuo della sicurezza dei vaccini. La segnalazione spontanea ha però limiti ben conosciuti, legati soprattutto alla sottosegnalazione e alla mancanza dei dati relativi alla popolazione esposta.

Altri strumenti complementari al sistema di sorveglianza passiva sono spesso necessari ed è per questo che in alcune circostanze sono stati avviati programmi di sorveglianza attiva e studi epidemiologici specifici. Tra questi nel biennio 2009-2010 è stato condotto lo studio sulla "Sorveglianza della sicurezza di

farmaci e vaccini in pediatria in corso di pandemia influenzale" ed è stata avviata la "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV".

I dati presentati nell'articolo sono estratti dal "Rapporto sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini in Italia 2009-2010" pubblicato dall'AIFA a dicembre 2011 e disponibile integralmente on line. La pubblicazione del rapporto ha il duplice intento di informare gli operatori sanitari sulle attività di sorveglianza condotte in Italia e di fornire l'informazione di ritorno ai segnalatori con la convinzione che una sorveglianza post-marketing efficace e un'adeguata diffusione delle informazioni di ritorno agli operatori sanitari e ai cittadini possono senza dubbio favorire ricadute positive in termini di maggiore adesione ai programmi di vaccinazione.

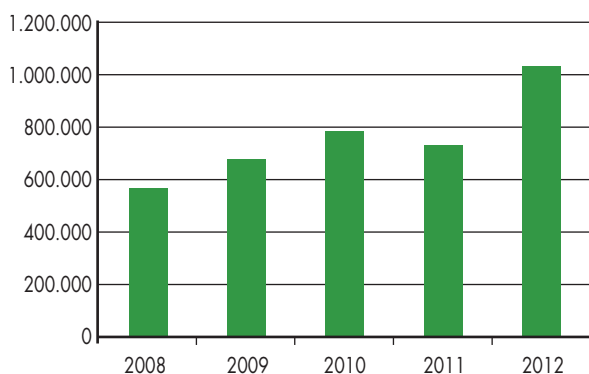
Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano la sintesi di alcuni dei contributi che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 5. La **Ricerca** è la sintesi del report dell'AIFA e dell'ISS sulle segnalazioni spontanee delle reazioni avverse ai vaccini. Nel **Caso contributivo** la storia di una malattia rara diagnosticata su un fratello, ugualmente affetto, quando ormai era troppo tardi. I due articoli della rubrica **Il punto su** trattano l'allattamento: vengono approfonditi il potenziale biologico del latte materno e il suo ruolo centrale nello sviluppo del sistema immunitario del bambino. Tra i **Casi indimenticabili** una diagnosi di sindrome di Tietze e ancora latte materno... quando c'è! Nei **Poster degli specializzandi** un caso di pancreatite che, anche se può sembrare una patologia "da grandi", non è poi così eccezionale nei "più piccoli", e un caso raro di pancreas anulare causa, assieme alle atresie intestinali, alle stenosi e alle malrotazioni, di occlusione intestinale alta.

GLI ACCESSI AL SITO DI MEDICO E BAMBINO

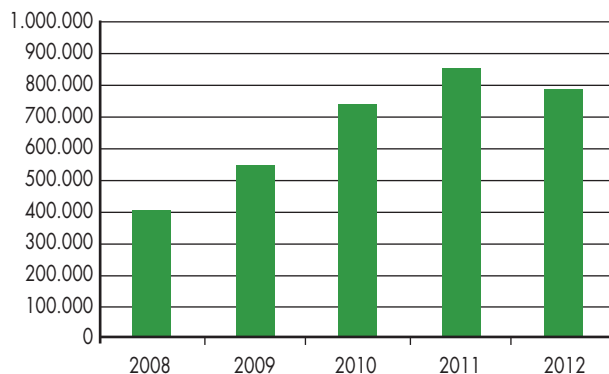
(www.medicoebambino.com)

Per gli **Abbonati alla Rivista cartacea** che si registrano al sito internet è disponibile l'**archivio storico di Medico e Bambino dal 1997**. Il sito ha raddoppiato negli ultimi 5 anni il numero di accessi superando nel 2012 la quota di 1 milione. Il numero di visualizzazioni degli articoli della Rivista, parimenti agli accessi al sito, è dal 2008 raddoppiato raggiungendo il numero di 800.000 visualizzazioni annue.

Accessi al sito annuali



Visualizzazioni degli articoli della Rivista



Le **Pagine Elettroniche di Medico e Bambino** affiancano la Rivista cartacea in modo complementare. Per gli abbonati registrati è possibile scaricare gli interi ultimi numeri delle Pagine Elettroniche in formato sfogliabile.

Come registrarsi

Per accedere all'Area privata basta seguire le semplici istruzioni riportate nella sezione del sito **Abbonamenti e Servizi > Registrazione** e inserire nell'apposito spazio COGNOME e NOME (in carattere maiuscolo e in quest'ordine) e il **Codice Fascetta** del proprio abbonamento a *Medico e Bambino* Rivista cartacea.

Nella schermata successiva viene richiesto di inserire i seguenti dati:

- USERNAME - scelto liberamente
- INDIRIZZO E-MAIL - è necessario nel caso di smarrimento della password
- PASSWORD - sempre a scelta libera, con almeno 8 caratteri (lettere o numeri o caratteri speciali) e deve essere ripetuta per conferma
- CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Se non sei ancora registrato, fallo ora. È un servizio gratuito per tutti gli Abbonati di Medico e Bambino.

Se hai dei problemi, non esitare a contattare la redazione: redazione@medicoebambino.com