

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XVI

Gennaio 2013

numero 1

RICERCA

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

Abstract 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".

RIASSUNTO

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccini costituiscono la maggior parte delle segnalazioni spontanee relative all'età pediatrica. La valutazione di tali segnalazioni rappresenta uno strumento importante per il monitoraggio continuo della sicurezza dei vaccini. In questo articolo viene presentata l'analisi delle segnalazioni spontanee nel periodo 2009-2010, relative ai principali vaccini utilizzati nei bambini, estratta dal "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, studi clinici, studi epidemiologici e dati di letteratura¹. 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 sicurezza di farmaci e vaccini dopo la loro registrazione.

Le segnalazioni relative ai vaccini rappresentano la maggior parte delle sospette reazioni avverse segnalate in età pediatrica (*Figura 1*). 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 coinvolti².

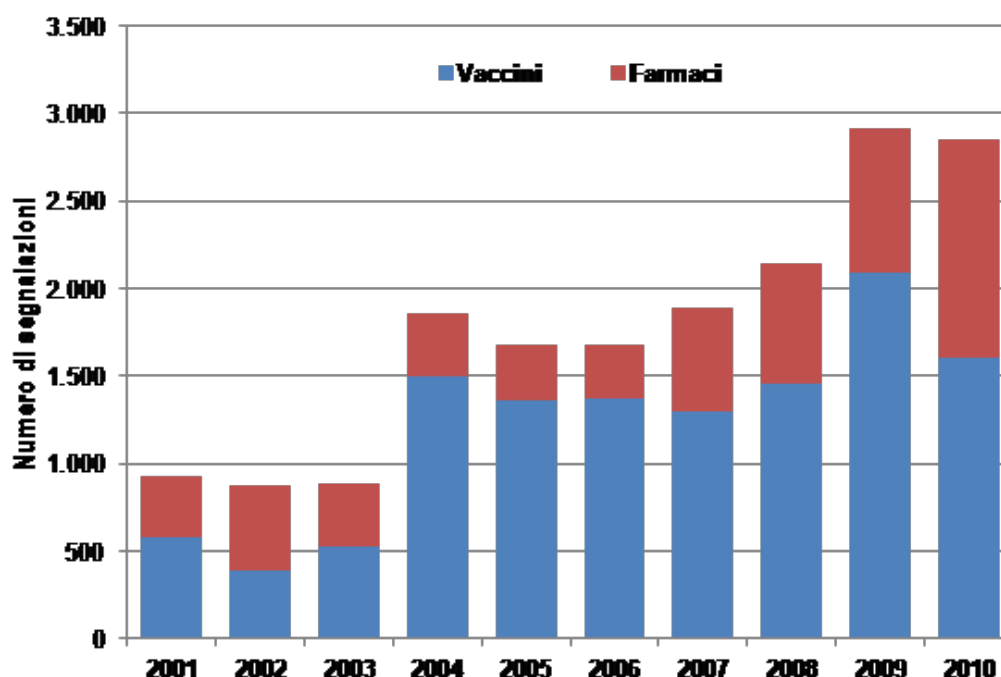


Figura 1. Distribuzione delle segnalazioni pediatriche a farmaci e vaccini (periodo 2001-2010).

Oltre alla valutazione delle singole segnalazioni ricevute, l'AIFA, in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza (CRFV) e con i referenti per la prevenzione delle Regioni in cui sono attivi i CRFV, effettua semestralmente, l'analisi dei segnali che emergono analizzando il complesso delle segnalazioni.

L'analisi presentata in questo articolo 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 (2.002 segnalazioni nel 2009 e 1.755 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 papilloma virus 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

Nel periodo in studio sono stati segnalati 1.116 casi di sospetta reazione avversa dopo la somministrazione con vaccini esavalenti 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-, PENTAVALENTI

Segnalazioni di sospette reazioni avverse sono pervenute anche a seguito della somministrazione di altri vaccini disponibili contro DTP, IPV, *Hib* e HBV, combinati nello stesso prodotto o in co-somministrazione, soprattutto dopo i primi due anni di vita. 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 reazioni segnalate non risultano essere gravi; le SOC maggiormente coinvolte dopo somministrazione sia del tetravalente che del trivalente sono state, in ordine di frequenza: "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione"; "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" e "Patologie del sistema nervoso".

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 Polioinfanrix (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 reazioni osservate si riferiscono alla SOC "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" trattandosi per lo più di reazioni di tipo locale.

VACCINAZIONE PNEUMOCOCCICA

La vaccinazione contro le malattie invasive da pneumococco nei primi anni di vita è stata effettuata con il vaccino antipneumococco contenente sette sierotipi (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F dello *Streptococcus pneumoniae*); a partire dal secondo semestre 2010 tale vaccino è stato sostituito con il vaccino antipneumococco 13-valente che include altri sei sierotipi di pneumococco (1, 3, 5, 6A, 7F, e 19A). Per favorire l'aderenza alla campagna vaccinale, la vaccinazione con l'antipneumococco 7- o 13-valente viene effettuata generalmente nella stessa seduta vaccinale dell'esavalente, entrambi però possono dar luogo 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. Questa consuetudine rende quindi più difficile la valutazione dei dati.

Nel biennio considerato, sono pervenute complessivamente 710 segnalazioni di sospetta reazione avversa 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 per le motivazioni già menzionate e le reazioni 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). Considerata la situazione di passaggio da un vaccino all'altro, avvenuta a partire dal secondo semestre 2010 e la variabilità regionale, è possibile che l'esposizione effettiva al vaccino antipneumococco 13-valente sia stata inferiore al numero di dosi distribuite. Una valutazione più accurata può essere effettuata disponendo dei dati di esposizione dei vaccinati, ma la parziale informatizzazione delle anagrafi vaccinali non permette l'utilizzo di questi dati. Bisognerà quindi seguire l'andamento nel tempo delle segnalazioni per avere un quadro più chiaro del profilo di sicurezza del vaccino antipneumococco 13-valente.

VACCINAZIONE MENINGOCOCCICA

Un'altra vaccinazione effettuata nell'età pediatrica è quella contro il meningococco C prevista in due fasce di età (13 mesi o 12-14 anni). Dai dati delle segnalazioni risulta che i due vaccini maggiormente utilizzati nel periodo di riferimento 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 reazioni gravi segnalate varia dal 17% al 19% a seconda del vaccino usato, con una distribuzione per SOC abbastanza simile nei due vaccini ad 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 somministrazione con vaccini antivaricella 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*).

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

Le segnalazioni ricevute mostrano alcune differenze tra le reazioni osservate con il tetravalente MPRV e quelle con i trivalenti MPR. Le principali reazioni 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. Infatti il 90% delle segnalazioni relative a Priorix Tetra riguardano bambini di inferiore a 2 anni e per il 10% quelli da 2 a 11 anni, mentre quelle relative a vaccini trivalenti MPR riguardano solo per il 42% 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 2009-2010, sono state registrate nella RNF 1.087 segnalazioni di sospette reazioni avverse dopo somministrazione di vaccini contro HPV, la maggior parte delle quali nella fascia di età a cui è rivolta la vaccinazione (655 in minori di 12 anni, 397 tra 12 e 17 anni).

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 qua-

litative 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 ad una maggiore reatogenicità locale del vaccino a causa della presenza dell'adiuvante AS04 nella sua composizione. Inoltre, le numerose segnalazioni di reazioni locali potrebbero spiegare sia la diversa distribuzione percentuale delle segnalazioni per gravità (13% per il Gardasil rispetto al 5% per il Cervarix) che la distribuzione per SOC delle reazioni osservate.

In *Tabella II* viene riportata la distribuzione delle reazioni in valore percentuale per le prime cinque SOC coinvolte più frequentemente nelle segnalazioni relative ai due vaccini.

SOC	% segnalazioni	
Gardasil	Cervarix	
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

Si nota che, a parità di SOC, è presente una diversa distribuzione tra i due vaccini delle percentuali di reazioni insorte. 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 relative alla sede di somministrazione" e la reazione più frequente è il dolore in sede di somministrazione.

CONCLUSIONI

Nell'ambito delle attività di sorveglianza passiva, l'analisi delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse 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"³, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e finanziato dall'AIFA ed è stata avviata la "Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV" progetto inter-regionale coordinato dall'ISS⁴.

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 line⁵. 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.

Bibliografia

- Edwards JR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
- 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).
- Italian Multicenter Study Group for Drug and Vaccine Safety in Children. Effectiveness and safety of the A-H1N1 vaccine in children: a hospital-based case-control study. *BMJ Open* 2011;1:e000167.
- Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. Repertorio Atti n. 219/CSR del 18 ottobre 2007.
- Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2009-2010. AA.VV. Ufficio di Farmacovigilanza, Agenzia Italiana del Farmaco & Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità. Novembre 2011:1-71 (ultimo accesso 21 maggio 2012).